

^1H - und ^{31}P -Magnetresonanztomographie bei Ultra-High-Risk-Patienten für psychotische Störungen - Alterationen von glutamaterger Neurotransmission, Membranlipid- und Energiemetabolismus

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades doctor medicinae (Dr. med.)

Vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität zu Jena

von **Stephan Schack**

geboren am 01.08.1986 in Leinefelde

Gutachter

1. apl. Prof. Dr. Stefan Smesny, Jena
2. Prof. Dr. Jürgen Reichenbach, Jena
3. Prof. Dr. Gabriele Ende, Mannheim

Tag der öffentlichen Verteidigung: 05.03.2018

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis	3
Zusammenfassung	6
1. Einleitung	8
2. Psychotische Störungen - Schizophrenie	13
2.1 Definition der Psychose	13
2.2 Historisches zur schizophrenen Ausprägung psychotischer Störungen	13
2.3 Epidemiologie schizophrener Erkrankungen	14
2.4 Symptomatik und klinische Subtypen	15
2.5 Aktuelle Diagnosestellung schizophrener Psychosen	17
2.6 Verlauf und Prognose	18
2.7 Antipsychotische Therapie im Wandel der Zeit	19
2.8 Der UHR-Status	20
2.9 Ätiopathogenetische Modelle	26
2.9.1 Das Vulnerabilitäts-Stress-Konzept	26
2.9.2 Dopamin und Glutamat	27
2.9.3 Die Membran-Phospholipid-Hypothese	28
3. Magnetresonanztomographie	29
3.1 Technische und physikalische Grundlagen	29
3.1.1 Die Magnetresonanz	29
3.1.2 Der chemical-shift	32
3.1.3 Methodische Aspekte der MRS	32
3.2 Protonen-Spektroskopie – ^1H -MRS	33
3.3 Phosphor-Spektroskopie – ^{31}P -MRS	36
3.4 Resultate bisheriger ^1H - und ^{31}P -MRS bei schizophrenen und UHR-Patienten	37
3.5 Hypothesen	38

4. Material und Methoden	41
4.1 Zusammensetzung der Studiengruppe	41
4.2 Ein- und Ausschlusskriterien	43
4.3 Experimentelles Setting und Scan-Parameter.....	45
4.4 Verarbeitung der strukturellen MRT-Daten	47
4.5 Nachbearbeitung der ¹ H- und ³¹ P-CSI-Daten.....	48
4.5. Statistische Auswertung	48
5. Ergebnisse.....	50
5.1 Lage der Voxel, Einfluss potentieller Co-Variablen auf die Target-Metabolite.....	50
5.2 UHR-Patienten vs. gesunde Kontrollen	52
5.3 Psychosenahe vs. psychoseferne UHR-Patienten vs. gesunde Kontrollen.....	54
5.4 UHR-T-Patienten vs. UHR-NT-Patienten vs. gesunde Kontrollen.....	57
6. Diskussion.....	60
6.1 Ergebnisse in der Gesamtgruppe der UHR-Patienten	60
6.2 Psychosenahe (PN) und psychoseferne (PF) UHR-Patienten und gesunde Kontrollen.....	68
6.3 Transitionsrate und Vergleich der Metabolite zwischen UHR-T- und UHR-NT-Patienten und gesunden Kontrollen	71
6.4. Spezifität der Befunde	73
7. Limitationen	74
8. Schlussfolgerungen.....	79
9. Anhang.....	81
9.1 Danksagung	81
9.2 Ehrenwörtliche Erklärung.....	82
9.3 Literaturverzeichnis.....	83

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

¹ H-MRS	Protonen-Magnetresonanz-Spektroskopie
³¹ P-MRS	Phosphor-Magnetresonanz-Spektroskopie
ACC	Anteriorer Cingulärer Cortex
ADP	Adenosindiphosphat
ATP	Adenosintriphosphat
ANOVA	Analysis of Variance (Varianzanalyse)
BA	Brodmann-Areal
BPRS	Brief psychiatry rating scale
CBT	cognitive behavioral therapy
CSI	Chemical Shift Imaging
Cr	Creatin (Kreatin)
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
DMPFC	dorsomedialer präfrontaler Kortex
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Edition
DTI	Diffusion Tensor Imaging
DUP	duration of untreated psychosis (Dauer der unbehandelten Psychose)
FEP	First Episode Psychosis (Ersterkrankte)
FID	Free Induction Decay (freier Induktionszerfall)
fMRT	funktionelle Magnetresonanz-Tomographie
GABA	γ -Aminobuttersäure
Glu/Gln	Glutamat/Glutamin
Glx	Summe aus Glutamat und Glutamin
GM	grey matter (graue Substanz)
Gpch	Glycerophosphorylcholin
Gpeth	Glycerophosphorylethanolamin

HC	Healthy Controls (gesunde Kontrollen)
ICD-10	International Classification of Diseases, 10. Auflage
KW	Kruskal-Wallis-Test
mI	Myo-Inositol
MRS	Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NAA	N-Acetylaspartat
NL	Neuroleptikum
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PANSS	Positive and Negative Symptom Scale
Pch	Phosphorylcholin
Peth	Phosphorylethanolamin
PCr	Phosphokreatin
PDE	Phosphodiester
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
Pi/P	anorganisches Phosphat
PL	Phospholipase
PME	Phosphomonoester
PN/PF	psychosenah / psychosefern
ppm	parts per million
PRESS	Point Resolved Spectroscopy
SD	standard deviation (Standardabweichung)
SANS	Scale for the Assessment of Negative Symptoms
SAPS	Scale for the Assessment of Positive Symptoms
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SVS	Single Voxel Spectroscopy
T	Tesla (SI-Einheit der magnetischen Flussdichte)
T1	Längsrelaxationszeit

T2	Querrelaxationszeit
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
UHR	Ultra-high-Risk
UHR-T/UHR-NT	UHR-Patienten mit (T) bzw. ohne (NT) Übergang (= Transition) in die akute Psychose im Untersuchungszeitraum von 1 Jahr
VOI	Volume of Interest
VTA	Ventrales Tegmentales Areal
WM	white matter (weiße Substanz)
ZNS	Zentrales Nervensystem

ZUSAMMENFASSUNG

Psychotische Störungen wie beispielsweise Schizophrenien gehören zu den schwersten psychischen Erkrankungen und sind u.a. durch diverse Denkstörungen, wahnhafte Fehltritte, Wahrnehmungsstörungen (Halluzinationen), Ich-Störungen und erhebliche Beeinträchtigungen im Alltagsfunktionsniveau gekennzeichnet. Die medikamentöse Therapie erfolgt vorzugsweise durch Gabe moderner, sog. atypischer Antipsychotika. Die Dauer vom Ausbruch der Erkrankung bis zum Beginn einer adäquaten Medikation (duration of untreated psychosis, DUP) ist ein prognostisch relevanter Marker.

Pathophysiologisch wurden bei psychotischen Störungen, mehrheitlich bei schizophrenen Erkrankungen, Dysbalancen der dopaminergen und glutamatergen Neurotransmission, Beeinträchtigungen der Konnektivität von funktionell verbundenen Hirnarealen, lokale Strukturabweichungen der grauen und weißen Substanz, sowie Störungen des Membranlipid- und Energiestoffwechsels beobachtet.

Bei fast allen Individuen, welche später eine psychotische Störung entwickeln, finden sich bereits Jahre vor dem eigentlichen Ausbruch abgeschwächte Krankheitssymptome, meist verbunden mit einer deutlichen Verschlechterung des allgemeinen Funktionsniveaus. Je früher in diesen Frühverlauf der Erkrankung therapeutisch eingegriffen wird, desto besser ist nach heutigem Wissensstand das Outcome. Die Veränderung des wissenschaftlichen Fokus von der manifesten psychotischen Erkrankung auf das vorausgehende Risiko- (ultra-high risk, UHR) Stadium zielte damit darauf ab, Individuen mit erkennbarer Prodromalsymptomatik (die oft bereits Patienten sind) möglichst frühzeitig zu identifizieren, im Verlauf zu beobachten und so früh wie vertretbar einer geeigneten Präventions- oder Therapiemaßnahme zuzuführen.

Mit Hilfe der Magnetresonanzspektroskopie (MRS) und dem ihr inhärenten Prinzip des sog. chemical shifts gelingt die nicht-invasive in-vivo Analyse verschiedener zerebraler Metabolite. Mittels Protonen (^1H)-MRS können so u.a. Rückschlüsse auf die glutamaterge Neurotransmission und mittels Phosphor (^{31}P)-MRS auf den Energie- und strukturbedeutsamen Membranlipid-Stoffwechsel in umschriebenen Lokalisationen des Gehirns gezogen werden.

Für diese Arbeit wurden 69 UHR-Patienten (Alter: $26,2 \pm 6,2$ Jahre) und 61 gesunde Kontrollen (Alter: $25,2 \pm 4,8$ J.) einer in gleicher Sitzung durchgeführten kombinierten $^1\text{H}/^{31}\text{P}$ -MRS unterzogen. Der Großteil der Patienten war zum Messzeitpunkt frei von antipsychotischer (neuroleptischer) Medikation. Die psychopathologische Befunderhebung und Kategorisierung erfolgte mit Hilfe der BPRS (Brief Psychiatry Rating Scale), der PANSS (Positive And Nega-

tive Symptom Scale) und dem eigens für das Risikostadium entwickelten CAARMS-Interview (Comprehensive Assessment of At Risk Mental States). Mittels MRS wurden insgesamt elf Metabolite untersucht, beidseits im Bereich des dorsolateralen und dorsomedialen präfrontalen Kortex, des anterioren Cingulums, des Thalamus sowie des Hippocampus. Die statistische Auswertung erfolgte u.a. mittels univariater ANOVA bzw. Kruskal-Wallis-Test.

Ausgehend von Vorergebnissen der Eigenen und anderer Arbeitsgruppen bei manifest schizophren erkrankten Patienten war es Ziel dieser Arbeit, entsprechende Alterationen von Glutamat-System, Energiestoffwechsel und Membran-Metabolismus auch in den aktuell definierten Risikostadien aufzudecken. Weiterhin sollte untersucht werden, ob sich UHR-Patienten mit abgeschwächten psychotischen Symptomen oder kurzen selbstlimitierenden Psychosen (beide als psychosenahe Risikostadien zusammengefasst) von der als psychosefern geltenden genetischen Risikogruppe bezüglich Metabolitenalterationen unterscheiden. Schließlich wurde der Frage nachgegangen, ob UHR-Patienten mit Übergang in die akute Psychose innerhalb eines Jahres (der sog. Transition) Befunde zeigen, die sie von denen ohne Transition unterscheidet.

In der Gesamtgruppe aller UHR-Patienten sowie in der psychosenahen Subgruppe zeigen sich zum einen Befundmuster, die auf einen verminderten Energieumsatz im präfrontalen Kortex und im Hippocampus hindeuten, sowie zum anderen Alterationen hinsichtlich der Elemente des Membranlipidmetabolismus. Vereinzelt imponieren Auffälligkeiten des Myo-Inositols als putativem Gliazellmarker. Es finden sich keine signifikanten Resultate bei der vergleichenden Betrachtung von UHR-Patienten mit und ohne psychotische Transition im Verlauf.

Zusammenfassend finden sich bei UHR-Patienten in mehreren Hirnregionen Hinweise für einen verminderten Energieumsatz, was als Hinweis auf ein lokales Funktionsdefizit im Sinne einer Hypofunktion interpretiert werden kann. Durch die zum Teil in gleicher Lokalisation nachweisbare Reduktion von Metaboliten des Membran-Umsatzes können somit auch bei UHR-Patienten pathophysiologische Annahmen der ursprünglich für Schizophrenie eingebrachten Membranlipidhypothese partiell untermauert werden. Metabolitenabweichungen, welche dabei helfen könnten diejenigen UHR-Patienten zu identifizieren, bei denen eine Transition in die akute Psychose hochwahrscheinlich ist, fanden sich nicht.

Weitere Studien mit nach Möglichkeit größeren Subgruppen von UHR-Patienten sowie Verlaufsuntersuchungen über den Zeitpunkt der Transition hinweg in das manifeste Erkrankungsstadium sind wünschenswert, um die in dieser Arbeit erhaltenen Ergebnisse zu bestätigen und das Wissen im Hinblick auf prädiktive Faktoren der Transition und geeigneter Zeitfenster für gezielte therapeutische Interventionen zu erweitern.

1. Einleitung

Als wichtigster Vertreter der psychotischen Erkrankungen sind Schizophrenien gekennzeichnet durch Störungen der formalen Gedankengänge, kognitive Einschränkungen, wahnhaft Vorstellungen, Halluzinationen, sowie affektive Symptome (Tandon et al. 2009). Die Erkrankungen nehmen häufig einen schubweisen Verlauf mit einer progredienten Verschlechterung des Funktionsniveaus sowie größter Symptomschwere v.a. in der ersten Krankheitsdekade, ehe später meist ein mehr oder minder stark ausgeprägtes Residuum erreicht wird (Tandon et al. 2009). Die medikamentöse Behandlung erfolgt primär mit Antipsychotika. Die Dauer der unbehandelten Psychose (DUP – duration of untreated psychosis) hat nach heutigem Wissen einen negativen Einfluss auf zahlreiche Krankheitsparameter, einschließlich des Langzeit-Outcomes (Harrigan et al. 2003, Clarke et al. 2006, Tandon et al. 2012, Hegelstad et al. 2012). In den Phasen zwischen den akut psychotischen Schüben können sich die Symptome zurückbilden oder auf einem gewissen Niveau persistieren (Tandon et al. 2009). In ca. 25% der Fälle kann eine vorübergehend vollständige Remission und in ca. 50% d. F. zumindest eine Teilremission beobachtet werden, welche eine gewisse soziale Wiedereingliederung ermöglicht (Tandon et al. 2009). Trotz moderner Behandlungsmethoden zeigt sich bei jedem vierten Patienten ein ungünstiger Krankheitsverlauf mit einer oftmals lebenslang bestehenden Hilfsbedürftigkeit, ausgeprägten funktionellen Einbußen und mitunter massiven Einschränkungen der allgemeinen Lebensqualität sowie der sozialen und beruflichen Partizipation (Tandon et al. 2009). Die Erkrankungen gehen mit einer erhöhten Mortalität sowie einer erhöhten Suizidalität einher (Saha et al. 2007, Tandon et al. 2009). Schizophrenien sind mit einer Inzidenz von 15/100.000/Jahr sowie einer Lebenszeit-Prävalenz von 0,7% häufige Erkrankungen (McGrath et al. 2004, Saha et al. 2005 und 2008). Die beschriebenen Einschränkungen betreffen somit einen großen Anteil der weltweiten Bevölkerung. Die resultierenden Behandlungs- und vor allem Folgekosten sind eine erhebliche Belastung der globalen Gesundheits- und Sozialsysteme (Hegelstad et al. 2012, Heilbronner et al. 2016).

Die mit der Diagnosestellung immer noch verbundene Stigmatisierung der Betroffenen, der Erstmanifestationszeitpunkt in der Adoleszenz bzw. dem frühen Erwachsenenalter und damit verbundene Nachteile in Ausbildung und Berufsfindung, die schon erwähnten Erfahrungen und Einschränkungen während der akuten Erkrankungsphase sowie der insgesamt ungünstige Verlauf reihen Schizophrenien und andere psychotische Erkrankungen unter die schwersten Erkrankungen des Menschen.

Aus diesen Tatsachen erwuchs das dringende Anliegen, potentiell gefährdete Individuen frühzeitig zu erkennen, zu beobachten und ggf. rechtzeitig einer Therapie zuzuführen. Tatsächlich waren bei der Mehrheit der Patienten, welche z.B. eine schizophrene Psychose entwickelten, bereits Jahre zuvor abgeschwächte Symptome der Erkrankung festzustellen, es zeigten sich Auffälligkeiten von Stimmung oder Verhalten bzw. eine Verschlechterung des allgemeinen Funktionsniveaus (Yung and McGorry 1996a,b, Hafner et al. 1998). Es wurde offensichtlich, dass die Behandlung psychotischer (incl. schizophrener) Erkrankungen mehrere Jahre zu spät einsetzt und damit hinsichtlich des Langzeitverlaufs potentiell vielversprechende therapeutische Ressourcen noch ungenutzt sind. Ausgehend von diesem Problem und unter Einbeziehung umfassender epidemiologischer und konzeptueller Vorarbeiten wurde für die Erkrankungsphase vor der akut psychotischen Erstmanifestation das ultra-high risk (UHR)-Konzept erarbeitet und manualisiert (Huber und Gross, 1989, Hafner et al. 1992a,b, Yung und McGorry 1996a,b). Während sich der Begriff Prodromalstadium auf eine retrospektive Betrachtungsweise bei bereits stattgehabter Akutmanifestation bezieht, definieren die UHR-Kriterien prospektiv Individuen mit deutlich erhöhtem Risiko, innerhalb eines Jahres eine psychotische Episode (eine sog. Transition) zu erleiden (Fusar-Poli et al. 2016a). Die Transitionsrate, d.h. der Anteil an UHR-Patienten, welcher später tatsächlich eine akute Psychose entwickelt (sog. UHR-T-Patienten), wird zwischen 14-36% angegeben (Klosterkötter et al. 2005, Cannon et al. 2008, Fusar-Poli et al. 2012, Simon et al. 2013). Bei den übrigen UHR-Patienten (non-transition bzw. UHR-NT-Patienten) kann es zur vollständigen oder partiellen Rückbildung der initialen Symptomatik kommen, aber auch zur Entwicklung anderer psychischer Erkrankungen, z.B. Angsterkrankungen (Tandon et al. 2012, Simon et al. 2013, Lin et al. 2015). Zur Detektion potentieller UHR-Individuen kommt weltweit am häufigsten und auch in dieser Arbeit das CAARMS-Interview zur Anwendung (CAARMS, Comprehensive Assessment of At Risk Mental States), welches 3 Risikogruppen definiert: a) Patienten mit kurz andauernden, sich selbst limitierenden, voll ausgeprägten psychotischen Symptomen (sog. Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms, BLIPS-group), b) Patienten mit andauernden, aber abgeschwächten psychotischen Symptomen (sog. Attenuated symptoms group) und c) Patienten mit genetischer Risikokonstellation und Reduktion des psychosozialen Funktionsniveaus bzw. Vorliegen einer schizotypen Persönlichkeitsstörung (sog. Genetic risk group) (Yung & McGorry 1996a,b; Yung et al. 1996).

Bezüglich der Krankheitsätiologie von psychotischen Störungen dient das Vulnerabilitäts-Stress-Konzept (Nuechterlein und Dawson 1984) seit mehreren Dekaden als integrativer Ansatz, um die Vielzahl inzwischen bekannter neurobiologischer Befunde und Umweltfaktoren

sowie das Wechselspiel beider Bedingungen verstehen. In diesem Modell wird die Entstehung von Psychosen als Resultat des Zusammenwirkens aus prädisponierenden Faktoren sowie aversiven Einflüssen und Noxen zusammengefasst (Zubin und Spring, 1977, Stamm und Buhler, 2001). Die Vulnerabilität ergibt sich demnach aus der genetischen Prädisposition, während hinzukommende Umweltfaktoren im weiteren Sinne unter Stress zusammengefasst werden, u.a. prä- und perinatale maternale Mangelernährung oder Infektionen, hypoxische Geburtskomplikationen, frühkindliche psychische Vernachlässigung/Traumatisierung, negative Lebensereignisse Urbanität sowie Drogenkonsum (Lukoff et al. 1984, Stamm und Buhler, 2001, Semple et al. 2005, Barnes et al. 2006).

Abgeleitet vom Forschungsfeld der Schizophrenie existieren auch bezogen auf die Ätiopathogenese von Psychosen im weiteren Sinne vielfältige biologische Untersuchungsansätze. Für die vorliegende Arbeit sind zwei Themenfelder von besonderem Interesse. (i) Das erste beschäftigt sich mit Alterationen der Neurotransmitter-Systeme des Dopamins und Glutamats. Entsprechende Überlegungen resultierten zum einen aus der Erkenntnis, dass allen Antipsychotika (Neuroleptika) mehr oder minder der Antagonismus am Dopamin-Rezeptor gemeinsam ist (Seeman und Lee 1975). Zum anderen wurde beobachtet, dass die Applikation von psychotropen Substanzen wie Phencyclidin, welche am glutamatergen NMDA-Rezeptor antagonistisch wirken, eine Psychose mit Charakteristika schizophrener Erkrankungen auslösen kann (Allen und Young 1978, Javitt und Zukin 1991, Lahti et al. 1995a,b, Breier et al. 1997). Es wurde postuliert, dass es durch eine Hypo- bzw. Dysfunktion der NMDA-Rezeptoren auf kortikalen GABAergen Interneuronen zu einer Disinhibition nachgeschalteter glutamaterger Neurone kommt (Schwartz et al. 2012). Je nach Typus der den glutamatergen Synapsen nachgeschalteten Neurone (u.a. dopaminerge Neurone), lassen sich die beiden großen Symptomgruppen (Positiv- und Negativsymptome) schizophrener Erkrankungen schematisch erklären (Schwartz et al. 2012). Auch eine direkte Schädigung abhängiger Zellen durch eine erhöhte Glutamat-Konzentration ist möglich und firmiert unter dem Terminus der sog. Exzitotoxizität (Olney und Farber 1995, Lewis und Moghaddam B 2006, Lisman et al. 2008). Glutamat- und Dopaminfunktion sind neuromodulatorisch eng verknüpft (Urban et al. 2002, Gao et al. 2003, Gao und Goldman-Rakic, 2003, Seamans und Yang 2004). Letztlich wird weithin angenommen, dass Dysbalancen der Interaktion zwischen Glutamat- und Dopaminfunktion u.a. in präfrontalen, thalamischen und hippocampalen Hirnregionen zur Entstehung psychotischer Symptome beitragen. (ii) Das zweite Themenfeld bezieht sich darauf, welche Bedingungen Einfluss auf die Rezeptor- (und damit auch Transmitter-)funktion haben. In dem Zusammenhang erlangte (initial für schizophrene Erkrankungen) die Membran-Phospholipid-Hypothese

Bedeutung, da sie erstmals die physikochemische Umgebung von Rezeptoren wissenschaftlich hervorhob und ein biochemisches Modell für die bei Psychosen bekannten Strukturabweichungen im Gehirn und den inzwischen wissenschaftlich belegten Hirnentwicklungsaspekt bot (Horrobin et al. 1994). Glycerophospholipide (GPL) stellen die quantitativ größte Gruppe von Strukturbausteinen der biologischen Membranen des Gehirns (Bennett und Horrobin 2000). Das Verhältnis der innerhalb der GPL veresterten ungesättigten zu gesättigten Fettsäuren bedingt u.a. die Fließeigenschaften der Membran und damit die Entfaltungsmöglichkeiten von Enzym- und Kanalproteinen, was wiederum deren Funktionsniveau beeinflusst (Horrobin et al. 1994, Farooqui et al. 2000).

In dieser Arbeit wurde das Untersuchungsverfahren der Magnetresonanz-Spektroskopie (MRS) gewählt. Hierbei handelt es sich um ein auf der Kernspin-Tomographie basierendes Verfahren, welches sich der magnetischen Anregung bestimmter Atomkerne bedient, die in großer Anzahl im Gehirn vorkommen (in diesem Fall: Wasserstoff und Phosphor – ^1H und ^{31}P). In Abhängigkeit der molekularen Umgebung, in der sich diese Kerne befinden, kommt es nach ihrer magnetischen Anregung zu einer Verschiebung des resultierenden Spektralsignals, dem sog. chemical shift. Das erhaltene Spektrum erlaubt somit Rückschlüsse über die molekulare Umgebung der Atomkerne, d.h. über Art und lokale Konzentration diverser Metabolite. Indirekt lassen sich auf diese Weise in vivo und non-invasiv regionsbezogene Aussagen über den Funktionszustand von Neuronen, die glutamaterge Funktion sowie den Membran- und Energie-Stoffwechsel treffen. Bislang dominiert in dieser Forschungsmethode die Untersuchung von Patienten mit klinisch manifester schizophrener Erkrankung. Bei Patienten mit einer ersten schizophrenen Psychose (sog. Ersterkrankte, first-episode psychosis oder FEP-Patienten) konnten Protonen (^1H)-spektroskopische Untersuchungen beispielsweise in präfrontalen Hirnregionen eine Reduktion von N-Acetyl-Aspartat (NAA), einem Marker für den Anteil funktionsfähiger Neuronen, nachweisen (Steen et al. 2005, Wobrock et al. 2005, Abbott und Bustillo 2006, Brugger et al. 2011, Marsman et al. 2013, Schwerk et al. 2014). Andere Befunde betrafen Abweichungen von Glutamat in präfrontalen und cingulären Kortexarealen, woraus sich ein direkter Bezug zu den o.g. Neurotransmitter-basierten Hypothesen ableitet (Marsman et al. 2013, Stan et al. 2015, Steen et al. 2016, Merritt et al. 2016). Unter Anwendung der Phosphor (^{31}P)-Spektroskopie fand sich Phosphokreatin (PCr), ein Marker des Energie-Stoffwechsel, präfrontal erhöht, was als indirekter Hinweis auf eine lokale Hypofunktion (verminderter Energieverbrauch) interpretiert wurde (Ke et al. 2002, Wobrock et al. 2005). Hinsichtlich möglicher Pathomechanismen von Strukturveränderungen konnten wiederholt präfrontal lokalisierte Reduktionen der Phosphomonoester, z. T. begleitet von einem

Anstieg der Phosphodiester, gezeigt werden, was als Zeichen für einen lokal alterierten metabolischen Umsatz von Strukturbausteinen (Membran-Turnover) gewertet wurde (Keshavan et al. 2000, Wobrock et al. 2005).

Das Forschungsgebiet der MR-spektroskopischen Untersuchung von Risikoprobanden für psychotische Störungen bzw. UHR-Patienten ist noch jung. Auch bei UHR-Patienten fanden ^1H -spektroskopische Untersuchungen lokal verringerte NAA-Level sowie erhöhte Konzentrationen von Glutamat-Metaboliten (Brugger et al. 2011). ^{31}P -spektroskopische Arbeiten aus der Eigenen und anderen Arbeitsgruppen deuten außerdem auf Alterationen des Membran-Stoffwechsels hin (Klemm et al. 2001 Keshavan et al. 2003, Rzanny et al. 2003). Angesichts der prognostischen Bedeutung eines frühestmöglichen Therapiebeginns [bzw. der aktuell diesbezüglich prekären therapeutischen Ausgangslage (s.o.)] ist der Bedarf an Untersuchungen des psychotischen Risikostadiums immens, insbesondere an regionsbezogenen in vivo Untersuchungen des ZNS.

In dieser Arbeit wurden daher 69 UHR-Patienten und 61 gesunde Kontrollen einer kombinierten $^1\text{H}/^{31}\text{P}$ -MRS unterzogen. Es wurden insgesamt elf Metabolite in zehn verschiedenen Messregionen (sog. Voxel) untersucht, u.a. beidseits im präfrontalen Kortex, dem anterioren Cingulum, dem Thalamus und Hippocampus. Ausgehend von Vorergebnissen der Eigenen und anderer Arbeitsgruppen bei manifest schizophren erkrankten Psychose-Patienten war es Ziel dieser Arbeit, entsprechende Alterationen von Glutamat-System, Energiestoffwechsel und Membran-Metabolismus auch in den aktuell definierten Risikostadien aufzudecken. Weiterhin sollte untersucht werden, ob sich UHR-Patienten mit abgeschwächten psychotischen Symptomen oder kurzen selbstlimitierenden (BLIPS-) Psychosen (beide als psychosenahe Risikostadien zusammengefasst) von der als psychosefern geltenden genetischen Risikogruppe bezüglich der Alterationen ihrer Metabolite unterscheiden. Schließlich wurde der Frage nachgegangen, ob UHR-Patienten mit Übergang in die akute Psychose innerhalb eines Jahres (UHR-T) Befunde zeigen, die sich von denen ohne Transition (UHR-NT) bzw. von gesunden Kontrollen (HC) unterscheiden.

2. Psychotische Störungen - Schizophrenie

2.1 Definition der Psychose

Der Begriff „Psychose“ wurde 1845 durch Ernst von Feuchtersleben etabliert und bezeichnet eine schwere Störung des Geisteszustands mit temporärem Verlust des Realitätsbezugs. Die Gruppe der psychotisch verlaufenden Erkrankungen umfasst in der aktuell gültigen ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) zahlreiche Entitäten, die zum Teil mehrere Subtypen besitzen (s. Abbildung 1). Aufgrund des schweren und häufig ungünstigen Verlaufs sowie der hohen Prävalenz gelten die Schizophrenien sowie nachrangig die affektiven Psychosen als wichtigste Vertreter der psychotischen Erkrankungen.

Einteilung der Psychosen nach ICD-10

- Schizophrenie (mit ihren verschiedenen Untertypen, siehe 2.4)
- affektive Psychosen (manisch-depressive Erkrankung, unipolare Depression)
- schizoaffective Psychose
- schizotype Störung
- akute schizophreniforme Störung
- akute polymorphe psychotische Störung
- kurze reaktive Psychose
- Wochenbettpsychose
- diverse wahnhaftige Störungen
- drogeninduzierte Psychose
- organische psychische Störungen

Abb.1: Einteilung der Psychosen nach ICD-10

2.2 Historisches zur schizophrenen Ausprägung psychotischer Störungen

Am Beispiel der Schizophrenien wird der Prozess dargestellt, überhaupt erst zu reliablen diagnostischen Kriterien für psychotische Entitäten zu kommen. Überlieferte Beschreibungen von Fallberichten psychotischer Störungen, welche man heute wohl den Schizophrenien zuordnen würde, reichen mehrere Jahrtausende zurück (Tandon et al. 2009). Erst Emil Kraepelin (1856-1926) formte aus beobachteten Gemeinsamkeiten von Patienten mit Hebephrenie, Katatonie und der sog. paranoiden Demenz eine neue Entität. Sein Hauptaugenmerk lag dabei auf den Überschneidungen im klinischen Erscheinungsbild, wie dem Beginn im Jugend- oder frühen

Erwachsenenalter, dem Trend zur Verschlechterung sowie dem scheinbar gemeinsamen Endzustand der geistigen Nivellierung, aufgrund derer er die Krankheitsbezeichnung „Dementia praecox“ einbrachte. Im Jahre 1908 entwickelte der schweizerische Psychiater Egon Bleuler ein von der Dementia praecox abweichendes Krankheitskonzept, da er weder mit dem frühen Beginn (praecox) noch der von Kraepelin postulierten unausweichlichen mentalen Verschlechterung (dementia) übereinstimmte. Zur Bezeichnung dieser neuen Krankheit (bzw. Gruppe von Krankheiten, wie Bleuler es sah), schlug er den Terminus „Schizophrenie“ vor (griechisch: schizen – zerspalten, splittern und phren – Seele, Zwerchfell). Im Jahr 1911 ergänzte Bleuler sein Konzept um eine Reihe von krankheitstypischen Symptomen. Die später als „Bleulers 4 A's“ bekannt gewordenen Symptome waren Assoziationsstörungen, Affektivitätsstörungen, Ambivalenz der Gefühle sowie Autismus, im Sinne eines Verlustes der Beziehung zur Realität (Fusar-Poli und Politi 2008), welche auch in aktuelle Psychosekonzepte noch eingehen. Hierauf aufbauend definierte Kurt Schneider (1959) schließlich elf „Symptome ersten Ranges“, welche im Wesentlichen die Grundlage der heute in Deutschland nach ICD-10 gültigen operationalisierten Diagnosekriterien bilden. Im Verlauf des 20. Jahrhunderts gab es sowohl in Europa als auch den USA stetig Bemühungen, die Definition der schizophrenen Ausprägungs- und Verlaufsform psychotischer Störungen zu verbessern und Klassifikationsmöglichkeiten zu entwickeln, die diese von anderen Formen der Psychose unterscheidbar macht (Langfeldt 1960, Robins und Guze 1970). Während die Mehrheit der Psychiater in den USA Mitte der 60er Jahre die Konzepte von Bleuler favorisierten, hingen die Europäer den Thesen von Schneider und Kraepelin an. Dies spiegelte sich schließlich auch in den jeweiligen Fassungen der in Europa verwendeten ICD-8 und ICD-9 (1967, 1978), sowie dem US-amerikanischen DSM-II (1968) wider. Im Laufe der Zeit entwickelten sich die Klassifikationssysteme stetig weiter und näherten sich dabei einander an.

2.3 Epidemiologie schizophrener Erkrankungen

Die mediane Inzidenz-Rate der den psychotischen Erkrankungen zugerechneten Schizophrenien beträgt ca. 15/100.000/Jahr (McGrath et al. 2004, Saha et al. 2008). Es besteht eine Lebenszeitprävalenz von 0,7% (Saha et al. 2005). Schon die schizophrene Subgruppe psychotischer Erkrankungen ist damit durchaus häufig. Das relative Risiko zu erkranken ist bei Männern höher als bei Frauen, mit einer Ratio von 1,4 (McGrath et al. 2004).

Zweieiige Zwillinge sowie erstgradige Verwandte von schizophrenen Patienten haben ein 10-15fach erhöhtes Erkrankungsrisiko als die Normalbevölkerung (Tandon et al. 2012). Bei ein-eiigen Zwillingen beträgt die Konkordanz-Rate 40-50% (Tandon et al. 2008). Zwischen einzelnen Nationen finden sich bzgl. der Prävalenz keine wesentlichen Unterschiede, jedoch ist diese in weiter entwickelten Ländern signifikant höher als in weniger Entwickelten. Innerhalb einer Gesellschaft erkranken dagegen Angehörige der unteren sozialen Schichten häufiger (Tandon et al. 2008).

Die Inzidenz-Rate schizophrener Psychosen ist in Städten höher (Faris und Dunham 1939). Manche Autoren sehen dies als Zeichen für den „sozialen Drift“ von an Schizophrenie Erkrankten, welche den günstigen Wohnraum und die größere Anonymität der Städte suchen (Dohrenwend et al. 1992). Zusätzlich scheint ein städtischer Geburtsort bzw. das Aufwachsen in einem urbanen Gebiet die spätere Entstehung der Erkrankung zu begünstigen (Lewis et al. 1992, Mortensen et al. 1999, Kirkbride et al. 2006). Dabei erhöht sich das Erkrankungsrisiko mit steigendem Urbanitätsgrad (Pedersen und Mortensen 2001). Welche Faktoren diesen Zusammenhang bedingen, ob Drogenkonsum, psychosozialer Stress, Armut, etc. ist bislang nicht sicher belegt.

Ein weiterer Risikofaktor ist das Vorliegen eines Migrationshintergrunds (Odegaard 1932, Malzberg 1956 und 1964, McGrath et al. 2004). Das relative Erkrankungsrisiko scheint dabei von der ersten auf die zweite Generation der Migranten anzusteigen (McGrath et al. 2004, Cantor-Graae und Selten 2005). Die Ursachen für den Zusammenhang von Migration und schizophrenen Psychosen sind komplex. Häufig werden die negativen Erlebnisse und Begleitumstände einer Migration und der damit verbundene Stress (s.a. 2.9.1) verantwortlich gemacht, wie z.B. Diskriminierung oder soziale Isolation (Boydell et al. 2001) aber auch Sprachbarrieren und ein eingeschränkter Zugang zum Gesundheitswesen (McGrath et al. 2004).

2.4 Symptomatik und klinische Subtypen

Da die Definition der Risikogruppen für psychotische Störungen allgemein auf das Vorhandensein und den Ausprägungsgrad von Symptomen abzielt, welche bei schizophrenen Erkrankungen beschrieben werden, soll im Folgenden kurz die typische Symptomatik schizophrener Erkrankungen beschrieben werden. Es werden sog. Positiv- und Negativsymptome (siehe Tabelle 1) unterschieden, weiterhin Störungen der Kognition, des Benehmens, der Stimmung,

der Motorik sowie der Einsicht, wobei nicht alle diese Symptome bei jedem Patienten vorliegen müssen (Tandon et al. 2009). Innerhalb der Negativsymptome wird mitunter zwischen primären und sekundären Symptomen unterschieden, wobei Erstere durch die Erkrankung selbst und Letztere durch krankheitsbegleitende Umstände bedingt sind, wie z.B. soziale Isolation oder antipsychotische Medikation (Carpenter et al. 1988, Kirkpatrick und Fischer 2006).

Auch die kognitiven Störungen gehören zu den Charakteristika psychotischer Störungen und kommen bei schizophrenen Erkrankungen in Form von Störungen des logischen und zielgerichteten Denkvorgangs vor. Hinzu kommen auch Beeinträchtigungen von Aufmerksamkeit, Konzentrationsvermögen, episodischem und Arbeitsgedächtnis (Tandon et al. 2009). Ob diese kognitiven Beeinträchtigungen im Verlauf der Krankheit fortschreiten oder nach Auftreten auf einem gewissen Funktionslevel stabil bleiben, wird kontrovers diskutiert (Napal et al. 2012).

Tabelle 1: Positiv- und Negativsymptome der Schizophrenie

Positivsymptome	Negativsymptome
<ul style="list-style-type: none"> • Halluzinationen (optisch, akustisch, zönästhetisch, etc.) • Wahnvorstellungen (paranoid, hypochondrisch, megaloman, etc.) • Ich-Erlebnis-Störungen (Gedankeneingebung, -entzug, -ausbreitung) 	<ul style="list-style-type: none"> • Aufmerksamkeitsstörungen • Affektverflachung • Asozialität • Anhedonie • Apathie • Alogie

Die bereits genannten depressiven Stimmungseinbrüche können sowohl im prodromal- bzw. UHR-Stadium, während der akuten Psychose, postpsychotisch als auch interpsychotisch auftreten und sind ein Grund für die bei psychotischen Störungen erheblich gesteigerte Suizidrate (Planansky und Johnston 1978).

Hinsichtlich der Motorik sowie Psychomotorik imponieren psychotische Patienten z.B. durch eine gesteigerte oder abnorm verlangsamte motorische Aktivität, durch Bewegungsstereotypen oder Manierismen (Morrens et al. 2006). Dies gilt besonders für die Untergruppe der katatonen Schizophrenie (Rosebush und Mazurek 2010).

Der Mangel an Einsicht in die eigene Erkrankung ist gleichfalls Symptom derselben und oftmals eine relevante Therapieerschwerung. Betroffene nehmen ihre Symptomatik selbst nicht wahr, negieren diese oder attribuieren sie falsch (Amador et al. 1994, Amador et al. 1998).

Auch milde neurologische Symptome („neurological soft signs“) können die Erkrankung begleiten, u.a. Störungen der Feinmotorik, Hypalgesie, Hyposmie und Störungen der Okkulo-motorik (Tandon et al. 2009).

Die ICD-10 unterscheidet unter den schizophrenen Psychosen je nach im Vordergrund stehender Symptomatik den paranoid-halluzinatorischen (mit 2/3 der häufigste), den hebephrenen, den katatonen sowie den undifferenzierten Prägnanztyp, wobei diese im Verlauf ineinander übergehen können (Apter et al. 1991, Tateyama et al. 1999, Möller et al. 2005). Da diese geschichtlich gewachsene Unterteilung für die klinische Praxis und insbesondere auch für die Forschung Limitationen aufweist, wird beispielsweise im DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) ganz darauf verzichtet.

2.5 Aktuelle Diagnosestellung schizophrener Psychosen

Zur Diagnosestellung von Patienten mit schizophrener Erstmanifestation (first-episode psychosis, FEP) werden in Deutschland die nachfolgend aufgeführten ICD-10 Kriterien zugrunde gelegt. Um die bereits angedeutete Dynamik der Diagnosesysteme zu verdeutlichen, zeigt die Tabelle 2 eine Gegenüberstellung der ICD-10-Kriterien und der seit 2013 in den USA gültigen DSM-V Kriterien.

Tabelle 2: Diagnosekriterien der Schizophrenien nach ICD-10 und DSM-V

ICD-10
- Vorliegen von mind. 1 der Symptome A-D über einen Zeitraum von mindestens 1 Monat:
A: Gedankenlautwerden, -einklang, -ausbreitung, oder -entzug
B: Kontrollwahn, Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten, Wahnwahrnehmung
C: kommentierende oder dialogisierende Stimmen oder Stimmen, die aus einem Körperteil kommen
D: anhaltender, bizarrer Wahn
ODER

- mind. 2 der Symptome E-G über einen Zeitraum von mindestens 1 Monat:

E: anhaltende Halluzinationen jeder Modalität, täglich über Wochen bis Monate auftretend

F: Zerfahrenheit, Daneben-Reden, Neologismen

G: katatone Symptome

H: Negativsymptome (Ausschluss von Depression oder Neuroleptika-Medikation als Ursache)

DSM V

- mindestens 2 der Symptome 1-5 über den größten Teil eines einmonatigen Zeitraums (oder weniger, falls erfolgreich behandelt), davon mindestens ein Symptom aus 1, 2 oder 3

1 - Wahnvorstellungen

2 - Halluzinationen

3 - Disorganisierte Sprechweise (z.B. häufiges Entgleisen oder Zerfahrenheit)

4 - Grob disorganisiertes oder katatones Verhalten

5 - Negativsymptome (z.B. verminderter emotionaler Ausdruck oder reduzierte Willenskraft)

- für eine erhebliche Zeitspanne seit dem Beginn der Störung unterschreitet das prämorbid Niveau in mind. einem zentralen Funktionsbereich wie Arbeit, zwischenmenschliche Beziehungen oder Selbstfürsorge deutlich das Niveau, welches vor dem Beginn bestand.

- Zeichen der Erkrankung dauern für mindestens 6 Monate an, hierunter mind. 1 Monat (oder weniger, falls erfolgreich behandelt) entsprechend dem erstgenannten Punkt bzw. Negativsymptome und mind. 2 Symptome aus dem erstgenannten Punkt in abgeschwächter Form.

- Ausschluss einer schizoaffectiven Erkrankung, einer bipolaren Erkrankung sowie einer substanzabhängigen Störung (Drogen, Medikation)

2.6 Verlauf und Prognose

Das Konzept der Psychose-Früherkennung gründet sich auf Erkenntnisse zum Erkrankungsverlauf. Während die Beobachtungen zum Frühverlauf ganz maßgeblich in die Entwicklung der Diagnosekriterien des hier untersuchten Risikostadiums eingingen (siehe unten), war die Wahrnehmung der noch immer ernüchternden Langzeitprognose ein wichtiges Argument für die Suche nach Frühinterventionsstrategien mit möglichst günstigen Langzeiteffekten.

Die erste schizophrene Psychose manifestiert sich zwischen dem 15. und dem 45. Lebensjahr (Tandon et al. 2009). Frühes Erkrankungsalter sowie männliches Geschlecht stellen dabei prognostisch ungünstige Faktoren dar (Rabinowitz et al. 2006, Levine und Rabinowitz 2009). Bei Frauen kommt die Krankheit im Mittel 3-7 Jahre später zum Ausbruch als bei Männern (Hafner et al. 1998, Tandon et al. 2009). Auch die Ausprägung der Negativsymptomatik, die Schwere der kognitiven Einbußen, die Suizidrate, das Ansprechen auf antipsychotische Medikation sowie die Gesamt-Prognose sind bei Frauen günstiger als bei Männern (Grossman et al. 2008). Während der akuten Psychose ist der Patient in seiner Lebensqualität und selbstständigen Lebensführung meist massiv eingeschränkt, durch Suizid gefährdet und benötigt in der Regel stationäre Betreuung und Behandlung. Auslösende Faktoren für psychotische Schübe im Krankheitsverlauf können Substanzabusus, Stress sowie mangelnde Therapie-Compliance sein (Tandon et al. 2009). Der psychotischen Episode schließt sich häufig eine Residualphase an, welche durch ausgeprägte Negativsymptome, aber auch persistierende Positivsymptome gekennzeichnet sein kann. Zwischen den Schüben können die Symptome vollständig remittieren oder in unterschiedlichen Schweregraden persistieren, dabei bestehen interindividuell deutliche Unterschiede (Tandon et al. 2009). Die ICD-10 unterscheidet sechs verschiedene Verlaufstypen: kontinuierlich, episodisch mit zunehmendem Residuum, episodisch mit stabilem Residuum, episodisch remittierend, unvollständige Remission und vollständige Remission. Eine vollständige Rückbildung sämtlicher Symptome beobachtet man in ca. 25% der Fälle, in ca. 50% der Fälle zumindest eine anteilige Remission, die eine weitreichende Wiedereingliederung des Patienten in sein gewohntes soziales Umfeld ermöglicht (Tandon et al. 2009). Insgesamt haben an schizophrenen Psychosen erkrankte Personen eine erhöhte Mortalität und eine um ca. 15-20 Jahre verkürzte Lebenserwartung. Führende Ursachen hierfür sind eine gesteigerte Suizidrate, eine erhöhte Rate von Unfällen sowie von Komorbiditäten, z.B. kardiovaskulären Erkrankungen (Saha et al. 2007, Tandon et al. 2009).

2.7 Antipsychotische Therapie im Wandel der Zeit

Bis zur Mitte des 20. Jahrhunderts bestand die Therapie von schizophrenen Psychosen in erster Linie darin, den Patienten ein sicheres und supportives Umfeld innerhalb einer psychiatrischen Abteilung zu bieten und auf die spontane Rückbildung der Symptome zu hoffen (Tandon et al. 2008). Andere Verfahren, wie die Insulin-Koma-Therapie oder die präfrontale Leukotomie, stehen für einen inhumanen und unrühmlichen Irrweg der jüngeren Medizinge-

schichte (Tandon et al. 2008). Erst die Einführung von Chlorpromazin als erstem Antipsychotikum in den 50er Jahren stellte eine relevante Besserung in der Therapie dar, war jedoch von diversen Bewegungsstörungen, sog. extrapyramidalmotorischen Störungen und Spätdyskinesien begleitet. Dies änderte sich mit Zulassung von Clozapin als erstem Antipsychotikum der zweiten Generation (sog. „atypisches“ Neuroleptikum) in den 60er Jahren, welches primär durch einen zusätzlichen Antagonismus am Serotonin-5HT-2A-Rezeptor gekennzeichnet ist und durch ein günstigeres Nebenwirkungsprofil in Bezug auf Bewegungsstörungen sowie eine verbesserte Wirkung auch auf die negativen und kognitiven Symptome imponierte (Tandon et al. 2008).

Auch heute noch steht während der akuten Psychose und auch zur Rezidivprophylaxe die antipsychotische Medikation an erster Stelle (Wyatt 1991). Dabei zeigen die Antipsychotika der zweiten Generation bzw. Atypika die größte Effektivität, sind jedoch auch mit Nebenwirkungen wie Agranulozytose (Clozapin) oder Gewichtszunahme behaftet (Citrome 2012, Zhao et al. 2016). Bei bis zu 1/3 aller Patienten erweisen sich auch die Atypika als nicht ausreichend effektiv (Strassnig und Harvey 2014). Diese therapierefraktären Ausprägungsformen schizophrener Psychosen stellen eine erhebliche Herausforderung der modernen Psychiatrie dar (Pantelis und Lambert 2003). Die antipsychotische Medikation ist heutzutage Teil eines multimodalen Therapiekonzeptes, welches auch sozio- und psychotherapeutische Maßnahmen, wie kognitive Verhaltenstherapie und Psychoedukation einschließt (Tandon et al. 2008). Eine Überlegung, therapierefraktäre Erkrankungszustände schrittweise zu vermindern bzw. gänzlich zu überwinden, liegt in der Erarbeitung geeigneter Frühinterventionsstrategien. Hier setzt auch die vorliegende Arbeit an.

2.8 Der UHR-Status

Die aktuelle Forschung ist aus den vorbeschriebenen Gründen darauf gerichtet, psychotische (incl. schizophrener) Erkrankungen im Frühstadium, möglichst vor Beginn der akuten Erkrankungsphase zu diagnostizieren, potentiell gefährdete Individuen zu identifizieren und diese zu einem geeigneten Zeitpunkt mit dem Hilfesystem in Kontakt zu bringen.

Verlaufsuntersuchungen zeigen übereinstimmend, dass in bis zu 90% der später an Schizophrenie Erkrankten bereits Jahre vor Ausbruch der eigentlichen Psychose abgeschwächte Symptome der Erkrankung nachweisbar waren bzw. diese Individuen Stimmungs- oder Ver-

haltensauffälligkeiten aufwiesen (Yung and McGorry 1996a,b, Hafner et al. 1998). Das Wissen um die der Psychose vorausgehende prämorbid Phase wurde durch die mit dem Verlauf der 90er Jahre des letzten Jahrhunderts deutlich zunehmende Forschungstätigkeit erweitert. Hier sind zu nennen die wegweisenden Arbeiten von Huber und Gross (1989), die erstmals die sog. Basis-Symptome beschrieben und von Hafner und Kollegen (1992a,b), welche mit der ABC-Studie den Nachweis erbrachten, dass die Therapie schizophrener Psychosen fatalerweise mit ca. 7-10 jähriger Verzögerung einsetzt. Für die vorliegende Arbeit besonders bedeutsam sind die konzeptuellen Vorarbeiten von Yung und McGorry (1996a,b). Mit den ARMS-Kriterien (ARMS – at risk mental state) wurde die Grundlage für eine operationalisierte Diagnostik des ultra-high risk (UHR)-Stadiums vorgelegt und in der PACE-Klinik (PACE - personal assessment and crisis evaluation) in Melbourne umfassend evaluiert. Als Alternative zu dem diskutierten früheren Beginn der Pharmakotherapie mit low-dose Gaben von Antipsychotika wurden zudem psychoedukative und psychotherapeutische Programme erarbeitet, um gezielt bedarfsadaptiert sowie schonend und entstigmatisierend in die Risikosituation bzw. den Frühverlauf der Erkrankung einzugreifen. Das hiermit initiierte Forschungsfeld zeigte innerhalb der letzten Jahre eine stetige Zunahme an Veröffentlichungen, was seine Aktualität unterstreicht (s. Abbildung 2).

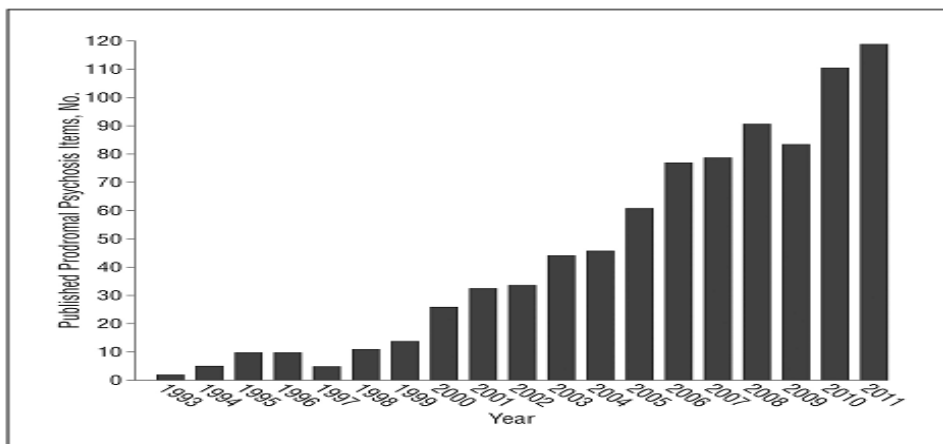


Abbildung 2: Literatureinträge zu prodromaler Psychose in elektr. Datenbanken (aus Fusar-Poli et al. 2013)

Eine wesentliche Triebkraft für die Risikoforschung bei psychotischen Erkrankungen war die Beobachtung bei Patienten mit Schizophrenie, dass die Dauer der unbehandelten Psychose (DUP - duration of untreated psychosis) hinsichtlich der allgemeinen geistigen Leistungsfähigkeit, der Zeit bis zur Remission und des Ausmaßes derselben, der Rückfallwahrscheinlichkeit sowie der Langzeitprognose prädiktiv aussagekräftig ist (Harrigan et al. 2003, Clarke et

al. 2006, Tandon et al. 2012, Hegelstad et al. 2012). Entsprechend waren mit der Etablierung eines Hochrisiko-Konzepts klare Zielstellungen verbunden:

Die möglichst frühzeitige Identifizierung, klinische Begleitung und ggf. Therapie von potentiell gefährdeten Individuen und mithin die Vermeidung bzw. Verzögerung einer Transition in die akute Psychose, Abmilderung der begleitenden Symptome und Besserung des Langzeit-Outcomes.

Die Betrachtung von ultra-high risk Patienten (UHR-Patienten) steht nun im Fokus dieser Arbeit. Es existieren hierzu weitere Termini, die zum Teil nur unscharf voneinander abzugrenzen sind und häufig auch überlappend verwendet werden (Tandon et al. 2012): ARMS (at risk mental state), Prodrome, CHR (clinical high risk), psychosis high risk syndrome etc. Aus Gründen der Übersichtlichkeit und unter Bezugnahme auf die mit der eigenen Arbeitsgruppe kooperierende Melbourn Forschergruppe um Patrick McGorry wird im Verlauf dieser Arbeit der dort geprägte UHR-Begriff (UHR-Status, -Patienten, etc.) verwendet. In den folgenden Abschnitten werden die wesentlichen Charakteristika dieses UHR-Status zusammengefasst.

Da fast sämtliche Hochrisiko-Studien ihre Probanden aus hilfesuchenden Individuen mit mehr oder minder unspezifischen Symptomen rekrutieren, d.h. Personen die selbst den professionellen medizinischen Kontakt suchen bzw. auf Initiative Dritter vorstellig werden, ist die Angabe einer Prävalenz des UHR-Status bezogen auf die Normalbevölkerung erschwert (Fusar-Poli et al. 2013). Basierend auf epidemiologischen Erhebungen wird eine Prävalenzrate von 4-8% in der Allgemeinbevölkerung angenommen (Fusar-Poli et al. 2013). Während das Risiko in der Normalbevölkerung, innerhalb der nächsten 2 Jahre eine Schizophrenie zu entwickeln, bei ca. 0,063% liegt, ist es bei UHR-Patienten ca. 460fach erhöht (Fusar-Poli et al. 2016a).

Die Identifikation von UHR-Patienten kann mit Hilfe verschiedener psychologischer Testinstrumente durch einen entsprechend qualifizierten Untersucher erfolgen. Hierbei zuerst zu nennen ist das auch dieser Arbeit zu Grunde liegende CAARMS (Comprehensive Assessment of At Risk Mental States) Interview, welches auf Arbeiten von Yung und McGorry beruht (Yung & McGorry 1996a,b; Yung et al. 1996). Weiterhin existieren das SIPS/SOPS (Structured Interview for Prodromal Symptoms/Scale Of Prodromal Symptoms), das SPI-A/SPI-CY (Schizophrenie Proneness Instrument - Adult/Children and Youth Version) oder das BSIP (Basel Screening Instrument for Psychosis), auf die hier jedoch nicht weiter eingegangen wer-

den soll. Neben diesen Instrumenten ist noch die Risikobeurteilung über die sog. Basissymptome zu nennen. Diese werden mit Hilfe der BSABS (Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms) erhoben. Die Tabelle 3 liefert einen Überblick über die mit dem CAARMS-Interview erfragten PACE-Kriterien und resultierenden UHR-Gruppen.

Tabelle 3: UHR-Gruppen nach PACE-Kriterien

genetisches Risiko (G – genetic risk group)	abgeschwächte positive Symptome (AS – attenuated symptoms)	kurze intermittierende psychotische Symptome (BLIPS – brief limited intermit- tend psychotic symptoms)
- Verwandter 1. Grades mit psy- chotischer Störung UND/ODER schizotype Persönlichkeitsstörung des Verwandten oder des betref- fenden Individuums - unspezifische Symptome UND beeinträchtigte Funktionen: Glo- bal-Assessment-of-Functioning- (GAF-) Absinken um 30% inner- halb der letzten 12 Monate über mindestens 1 Monat	Während mindestens einer Woche mehrfach auftretend, unterhalb der diagnostischen Schwelle der Psy- chose	Kurze (< 1 Woche), transiente, überschwellige Episoden psychoti- scher Symptome

Die Definition des Risikostadiums zieht zwangsläufig die Notwendigkeit einer Diagnose-übergreifenden Definition der Psychose selbst nach sich. Für die Diagnose dieses Übergangs vom UHR-Stadium in die floride Psychose (= Konversion oder Transition) wird in den meis-ten Fällen und auch für diese Arbeit auf die von Yung und Kollegen postulierten Kriterien zu-rückgegriffen (Yung et al. 1998). Diese erfordern das Auftreten von mindestens einem voll ausgeprägtem Positiv-Symptom mehrmals in der Woche über einen Zeitraum von mindestens einer Woche (Yung et al. 1998 und 2003).

Die Transitionsraten, d.h. der Anteil der UHR-Patienten, welcher im Verlauf eines Jahres schließlich eine akute Psychose entwickelt, variieren in der Literatur und werden zumeist zwischen 14-36% angegeben (Klosterkotter et al. 2005, Cannon et al. 2008, Fusar-Poli et al. 2012, Simon et al. 2013). In den letzten Jahren ist eine Abnahme der Transitionsraten zu verzeichnen. Als Ursachen hierfür werden vorwiegend diskutiert: ein lead-time-bias (frühere Detektion der Risikopatienten führt zu scheinbarer Verlängerung der Transitionszeit), Therapie-Effekte, Dilutions-Effekte (mehr „Falsch positiv“ erfasste UHR-Patienten durch die zunehmende Sensibilisierung von Gesundheitsdienstleistern) und Komorbiditätseffekte durch andere psychiatrische Entitäten (z.B. Autismus-Spektrum-Störungen, Depression, Borderline-Syndrom, etc.) (Simon et al. 2013). Das Risiko einer Transition ist innerhalb der ersten 2 Jahre nach Erstvorstellung am höchsten (Fusar-Poli et al. 2016a), jedoch berichten manche Studien über stattgehabte Transitionen noch wesentlich später im Verlauf, z.B. 55 Monate oder noch 10 Jahre nach Erstuntersuchung (Riecher-Rossler et al. 2009, Yung et al. 2011).

Inzwischen gibt es Anhaltspunkte dafür, dass sich die Transitionsraten auch in den bisher unterscheidbaren Risikogruppen, d.h. den einzelnen UHR-Subgruppen, unterscheiden. So zeigt die BLIPS-Gruppe die höchsten Transitionsraten von ca. 38% auf 2 Jahre und die Gruppe der genetischen Risiko-Patienten zeigt die niedrigsten Konversionsraten von ca. 5% über 3 Jahre (Fusar-Poli et al. 2016a,b). Subgruppenvergleiche werden jedoch durch die Tatsache erschwert, dass nur ca. 5%-14% der UHR-Fälle genetisch bedingt sind, was meist zu kleinen Subgruppen mit entsprechend verminderter statistische Aussagekraft führt (Fusar-Poli et al. 2016b). Insgesamt ist die Datenlage hierzu noch nicht konsistent, einige Studien berichten sogar über höhere Transitionsraten in der genetischen Risiko-Gruppe. Dennoch wurden die vorhandenen Befunde zum Anlass genommen, auch in der vorliegenden Studie eine psychosenah (BLIPS und abgeschwächte Positivsymptome) und eine psychoseferne (genetische) Risikogruppe zu definieren.

Mehr als 2/3 der Patienten, welche in die akute Psychose konvertieren, entwickeln eine Psychose des schizophrenen Formenkreises, ein Großteil der verbliebenen Patienten entwickelt eine affektive Psychose (Simon et al. 2013). Auch UHR-Patienten, die keine psychotische Exacerbation erleiden, sind zu einem hohen Prozentsatz von anderen psychischen Störungen bedroht, u.a. Angsterkrankungen, affektive Störungen, Abhängigkeitserkrankungen oder Persönlichkeitsstörungen. Andere bleiben durch eine fortbestehende Verschlechterung ihres allgemeinen Funktionsniveaus beeinträchtigt (Tandon et al. 2012, Simon et al. 2013, Lin et al.

2015). Auch wenn die Datenlage hinsichtlich des Outcomes des UHR-Stadiums noch inkonsistent ist (Webb et al. 2015, Fusar-Poli et al. 2016a,b), verdeutlicht sie bereits die Dringlichkeit, sich der UHR-Personengruppe stärker zuzuwenden.

Wie eine Konversion in die akute psychotische Erkrankungsphase vorherzusagen wäre, d.h. welche Risikofaktoren oder Marker aller Art prädiktiv aussagekräftig sind, stellt eine der wichtigsten Fragen in der Risikoforschung dar. In mehreren Studien gelang die Identifikation entsprechender Risikofaktoren, deren kombinierte Anwendung in statistischen Modellen mitunter sehr hohe prädiktive Werte erreichte. Leider sind auch hier die existierenden Daten noch weitgehend unrepliziert und zum Teil auch heterogen.

Bezüglich der Therapiemöglichkeiten des Hochrisiko-Stadiums (d.h. der sog. indizierten Prävention) werden verschiedene Ansätze verfolgt: die low-dose Gabe von Antipsychotika (meist Atypika), die Anwendung von kognitiver Verhaltenstherapie (CBT – cognitive behavioral therapy), und die Nahrungsergänzung mit Neuroprotektiva, u.a. mehrfach ungesättigten Fettsäuren, Vitamin E und C sowie die Gabe von antiinflammatorischen bzw. immunmodulatorischen Wirkstoffen. Auch hier ist die Datenlage noch nicht klar richtungsweisend. Die größte Übereinstimmung findet sich in diversen Reviews und Meta-Analysen für den positiven Nutzen der CBT (Addington und Heinssen 2012, Preti und Cella 2010, Thompson et al. 2015, Stafford et al. 2013, Ising et al. 2016). Die Gabe von Antipsychotika bzw. ungesättigten Fettsäuren erzielte in einigen Studien vielversprechende Resultate, die jedoch noch nicht repliziert sind (McGorry et al. 2002, de Koning et al. 2009, Amminger et al. 2010, McGorry et al. 2017). Abschließende Empfehlungen zur Therapie von UHR-Patienten bestehen daher nicht.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass aktuell noch immer das diagnostische Interview (z.B. CAARMS) prognostisch die größte Aussagekraft besitzt, aufgrund der sinkenden Transitionsraten zusätzliche biologische Marker aber dringlich aufzudecken sind, um für die Suche nach geeigneten Präventionsstrategien zu geeigneten Fallzahlen bzw. Transitionsraten zu kommen (Treen et al. 2016). Die MRT-Forschung spielt bei der Suche nach derartigen biologischen Markern in den letzten Jahren eine immer größere Rolle, ähnlich der Forschungstradition bei klinisch manifesten Schizophrenien. Unter den eingesetzten Verfahren findet sich die strukturelle Morphometrie, das diffusion tensor imaging (DTI), die funktionelle MRT-Studien (fMRT), und die in dieser Arbeit verwendete Magnetresonanzspektroskopie.

2.9 Ätiopathogenetische Modelle

2.9.1 Das Vulnerabilitäts-Stress-Konzept

Das Vulnerabilitäts-Stress-Konzept hypothesisiert, dass das Vorliegen bestimmter Risikofaktoren (z.B. Geburtskomplikationen, Infektionen während der Schwangerschaft, genetische Risikokonstellation) eine Vulnerabilität des Individuums gegenüber der Entwicklung einer psychotischen Erkrankung bedingen kann (Susser und Lin 1992, Sham et al. 1992, Geddes und Lawrie 1995, Verdoux et al. 1997, Kunugi et al. 2001). Beim Auftreten von externen Stressoren (z.B. negative Lebensereignisse, Cannabis-Konsum, dysfunktionale Kommunikation innerhalb der Familie) (Lukoff et al. 1984, Stamm und Buhler 2001, Semple et al. 2005, Barnes et al. 2006) interagieren diese mit den Vulnerabilitätsmarkern. Das Individuum wird hierdurch in seiner zerebralen Verarbeitungskompetenz und Stressbewältigung beeinträchtigt (Stamm und Buhler 2001). Wird in diesem Prozess eine kritische Schwelle überschritten, kommt es zum Auftreten von Prodromalsymptomen bzw. schließlich zur Ausbildung produktiver psychotischer Symptome (s. Abbildung 3). Das Vulnerabilitäts-Stress-Modell ermöglicht die Integration einer Vielzahl von neurobiologischen Befunden mit dem Wissen um die Bedeutung von Umweltfaktoren in der Pathogenese psychotischer Erkrankungen.

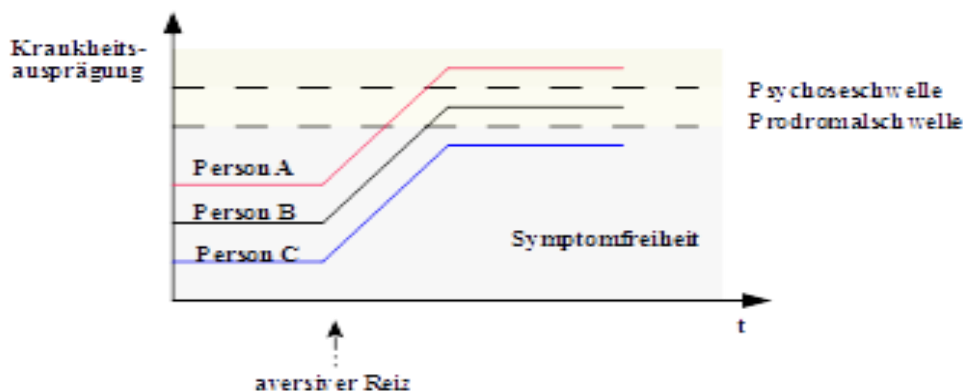


Abbildung 3: Schema des Vulnerabilitäts-Stress-Modells: Drei klinisch gesunde Individuen mit unterschiedlicher Prädisposition gegenüber der Entwicklung einer psychotischen Erkrankung (y-Achse). Nach Eintritt eines aversiven Reizes (z.B. Tod eines Familienmitglieds), dessen Einfluss auf alle Personen als identisch angenommen wird, entwickeln sich in Abhängigkeit vom prämorbidem Niveau psychotische (Person A), prodromale (Person B) oder gar keine Symptome (Person C) (Stamm und Buhler 2001, Davis et al. 2016).

2.9.2 Dopamin und Glutamat

Frühere Modelle der schizophrenen Psychose sahen allein das Dopamin im Zentrum der Pathogenese. Dabei wurde die Ursache der Positivsymptomatik in einer Überaktivität von mesolimbischen dopaminergen Neuronen, die Ursache der negativen, kognitiven und affektiven Symptome in einer Unteraktivität von mesocorticalen dopaminergen Neuronen gesehen. Durch das Wissen um drogeninduzierte Modellpsychosen (Ketamin, Phencyclidin) erweiterte sich der Fokus auf das Glutamat-System, insbesondere auf die sog. NMDA-Rezeptoren (N-Methyl-D-Aspartat) einer Klasse der ionotropen Glutamat-Rezeptoren. Es wird hypothetisiert, dass diese in der schizophrenen Psychose eine Fehl- bzw. Unterfunktion aufweisen (Olney et al. 1999, Treen et al. 2016). Mögliche Ursachen für Dysfunktionen der NMDA-R sind u.a. genetische Abberationen, eine verminderte Konzentration von Co-Agonisten wie Glycin oder eine erhöhte Konzentration endogener Rezeptor-Antagonisten wie Kynurensäure (Erhardt et al. 2003, Sumiyoshi et al. 2004, Neeman et al. 2005, Talukder et al. 2011, Poels et al. 2014, Plitman et al. 2016, Ibrahim et al. 2000, Clinton et al. 2003, Clinton und Meador-Woodruff 2004). Als pathogenetisch besonders relevant gelten die NMDA-R auf Neuronen des Nucleus reticularis thalami sowie auf Parvalbumin-positiven GABAergen Interneuronen des Kortex (Lisman et al. 2010, Cohen et al. 2015). Durch Störungen der angeführten thalamischen NMDA-R kommt es über Verschaltung in Hippocampus und VTA zur Entstehung eines pathologischen Kreislaufs mit dem Resultat einer inadäquaten Dopamin-Ausschüttung in verschiedenen Hirnregionen (Lisman und Grace 2005, Lisman et al. 2010, Zhan et al. 2009 und 2012). Aus einer Dysfunktion der NMDA-R auf den o.g. kortikalen Interneuronen resultiert dagegen eine Disinhibition glutaterger Neurone, die u.a. in den Hirnstamm, das Striatum und den Thalamus projizieren (Schwartz et al. 2012). Über eine anschließende direkte Aktivierung mesolimbischer dopaminerger Neurone bzw. eine indirekte Hemmung mesocorticaler dopaminerger Neurone lässt sich analog zum Dopamin-zentrierten Modell die Entstehung von Positiv- und Negativsymptomen schematisieren. Das Resultat der reduzierten frontalen Dopamin-Aktivität wird dabei auch mit dem Terminus der sog. Hypofrontalität beschrieben (Schwartz et al. 2012).

Wie Dopamin letztlich genau die Entstehung krankheitstypischer Symptome vermittelt, ist nicht völlig klar, da Dopamin an den Effektorsynapsen eine komplexe und hochvariable Wirkung aufweist (Urban et al. 2002, Gao und Goldman-Rakic 2003, Gao et al. 2003, Seamans und Yang 2004).

Die durch o.g. Disinhibition bedingten exzessiv hohen Glutamat-Konzentrationen können bei Überschreiten einer gewissen Schwelle auch direkt zu Zelldysfunktion bzw. -untergang führen,

ein Vorgang, der auch als Exzitotoxizität bezeichnet wird (Olney und Farber 1995, Lewis und Moghaddam 2006, Lisman et al. 2008).

Für das pathogenetische Verständnis der schizophrenen Psychose ist die Betrachtung der Dysbalancen der Neurotransmittersysteme von Dopamin und Glutamat unerlässlich. Die Protonen-MRS ermöglicht dabei über die Betrachtung des NAA sowie des Glx eine in-vivo Analyse des Glutamat-Systems.

2.9.3 Die Membran-Phospholipid-Hypothese

Dieses ursprünglich für die Schizophrenie eingebrachte pathogenetische Modell sieht die Ursachen der psychotischen Symptomatik in einer strukturellen Störung der neuronalen Membranen bedingt. Biologische Membranen bestehen zum größten Teil aus Phospholipiden sowie nachrangig aus Cholesterin und Glykolipiden (Bennett und Horrobin 2000). Glycerophospholipide (GPL) bilden eine der beiden Unterklassen der Phospholipide und liegen in den Membranen des ZNS in hoher Konzentration vor. In neuronalen Membranen und hier v.a. in den synaptischen Endigungen sind in den GPL zumeist mehrfach ungesättigte Fettsäuren verestert (Horrobin et al. 1994). In Abhängigkeit der vorliegenden Fettsäuren, d.h. mit der Zusammensetzung des GPL, ändern sich sowohl Fluidität und Permeabilität der Membran, als auch die Sensibilität der in ihr eingebetteten Enzyme und Ionenkanäle (Farooqui et al. 2000). Bedeutende Vertreter der Gruppe der GPL sind u.a. Phosphatidylcholin und Phosphatidylethanolamin, die in Energie-abhängigen Reaktionen aus den Verbindungen Phosphorylcholin und Phosphorylethanolamin gebildet werden, welche wiederum den Hauptanteil des in der ^{31}P -MRS detektierbaren PME-Peaks bilden (Farooqui et al. 2000). Die PME sind folglich als Präkursoren der Membran-Phospholipide anzusehen.

Der Abbau der GPL erfolgt durch die Enzymgruppe der Phospholipasen. Als Zwischenprodukte entstehen dabei die innerhalb des PDE-Peaks der ^{31}P -MRS darstellbaren Phosphodiester (v.a. Glycerophosphorylcholin und Glycerophosphorylethanolamin). Von besonderer Bedeutung sind die Phospholipasen der Klasse A2, welche die ungesättigte Fettsäure vom Kohlenstoffgerüst des GPL trennen. Die Aktivierung dieser Enzyme kann u.a. über dopaminerge D2- und glutamaterge NMDA-Rezeptoren vermittelt werden (Bennett und Horrobin 2000). Die entstehenden freien mehrfach ungesättigten Fettsäuren sind leicht oxidierbar und damit potentielle Induktoren zytotoxischer freier Radikale (Bennett und Horrobin 2000). Zudem sind diese Fettsäuren hochkomplexe Signaltransduktionsmoleküle, welche direkt oder indirekt zahlreiche

Funktionen vermitteln können, u.a. die Stimulation des Dendritenwachstums oder die Modulation der synaptischen Dopaminwirkung (Bennett und Horrobin 2000, Skosnik und Yao 2003). In schizophrenen Patienten konnte eine erhöhte Aktivität der PL-A2 gezeigt werden (Gattaz et al. 1995, Tavares et al. 2003, Smesny et al. 2005, Smesny et al. 2011). Es lässt sich hypothetisieren, dass dies zu einem verstärkten Abbau der GPL und damit zu Alterationen der Zusammensetzung der biologischen Membran führt. Die potentiellen negativen Auswirkungen auf Integrität und Funktion der Neurone wären weitreichend und komplex und könnten die psychotische Symptomatik (mit-)bedingen. Durch die ^{31}P -MRS gelingt ein in vivo Einblick in den Membran-Umsatz des ZNS und damit in eines der wesentlichen Themenfelder der psychotischen Pathogenese.

3. Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie ist ein nichtinvasives und unter Beachtung gewisser Kaute-len faktisch risikofreies Verfahren zur Analyse von Stoffwechselmetaboliten in vivo. Sie basiert auf dem Prinzip der nuklearen Magnetresonanz, welches erstmals 1939 von Isidor Isaac Rabi beschrieben wurde. Weitere grundlegende Arbeiten wurden 1946 nahezu zeitgleich von zwei verschiedenen US-amerikanischen Arbeitsgruppen um die Physiker F. Bloch und E. Purcell veröffentlicht (Andrew 1984).

3.1 Technische und physikalische Grundlagen

3.1.1 Die Magnetresonanz

Atomkerne bestehen aus Protonen und Neutronen, den sog. Kernkörperchen (= Nukleonen). Diese besitzen eine Eigenrotation, den sog. Spin (englisch: to spin – sich drehen). In Atomkernen mit einer geraden Anzahl von Nukleonen richten sich diese Spins entgegengesetzt aus und heben sich damit auf. Bei einer ungeraden Anzahl von Nukleonen bleibt der Spin bestehen. Da Protonen eine positive Ladung sowie durch den Spin eine Eigenbewegung besitzen, erzeugt diese bewegliche Ladung einen elektrischen Strom. Dieser wiederum induziert ein magnetisches Feld. Atomkerne mit einer ungeraden Anzahl von Nukleonen können somit als kleine Magneten betrachtet werden.

Wird an dieses System ein externes Magnetfeld angelegt, wie in einem Magnetresonanztomografen der Fall, so richten sich die Atomkerne longitudinal zu dessen Feldlinien aus. Die Ausrichtung kann dabei entweder derjenigen des magnetischen Feldes entsprechen, d.h. die Polungen sind gleich ausgerichtet (= parallele Anordnung) oder dazu entgegengesetzt sein (= antiparallele Anordnung). Da die antiparallele Anordnung ein geringfügig höheres Energieniveau benötigt, befinden sich stets etwas mehr Protonen in der parallelen Ausrichtung, wobei der numerische Unterschied abhängig ist von der Stärke des angelegten magnetischen Feldes (s. Abbildung 4).

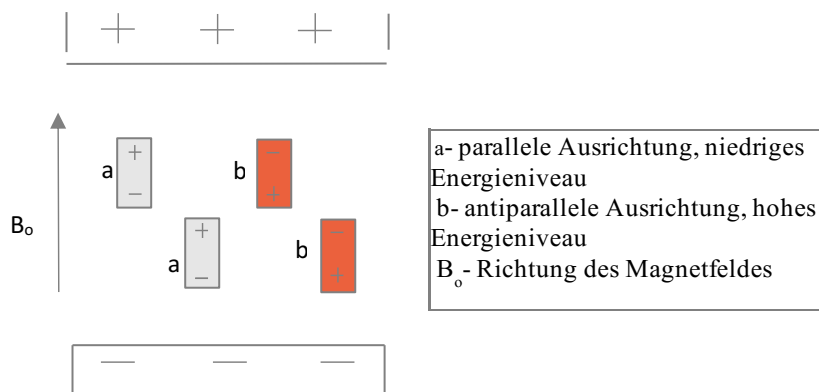


Abbildung 4: Schematische Ausrichtung der Atomkerne nach Anlage eines Magnetfelds

Haben sich die Protonen entlang des Feldes ausgerichtet, verharren Sie nicht in Ruhe, sondern führen eine Art Kreiselbewegung um die Magnetfeldachse aus (s. Abbildung 5). Diese Bewegung nennt man Präzession. Die nach dem irischen Physiker Sir Joseph Larmor benannte Larmor-Gleichung gibt Auskunft über die Frequenz der Präzession. $\nu = \gamma \cdot B_0 / 2\pi$. Hierbei ist B_0 die magnetische Feldstärke des angelegten Magnetfeldes und γ eine stoffabhängige Konstante.

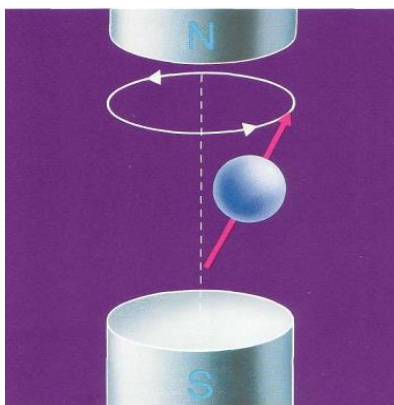


Abbildung 5: Schema der Präzession, aus Schild 1990

Da sich einander entgegengesetzte magnetische Kräfte neutralisieren, hebt sich auch die magnetische Wirkung der allermeisten parallelen und antiparallelen Protonen auf. Es verbleiben einige parallel ausgerichtete Protonen, die unabhängig voneinander präzessieren. In der Konsequenz verbleibt lediglich ein Vektor in Feldrichtung. Da die resultierende magnetische Kraft parallel zum externen Magnetfeld ausgerichtet ist, spricht man von longitudinaler Magnetisierung.

Wird durch sog. RF-Spulen (RF - Radiofrequenzbereich) kurzzeitig ein Impuls eingestrahlt, dessen Frequenz genau jener der Protonen entspricht, kommt es zur Energieübertragung zwischen dem RF-Impuls und den Protonen. Dieses Phänomen wird Resonanz genannt. Einige Protonen erreichen somit ein höheres Energieniveau und gehen in die antiparallele Ausrichtung über. In Folge dessen verringert sich der Betrag der longitudinalen Magnetisierung. Des Weiteren wird durch den kurzzeitigen und hochfrequenten Impuls die Präzessionsbewegung der Protonen synchronisiert. Dies resultiert in einem neuen Vektor in transversaler Richtung, der sog. transversalen Magnetisierung.

Da die Kreiselbewegung der Protonen persistiert, erzeugt sie eine elektrische Spannung, welche mit einer Messvorrichtung detektiert werden kann. Das empfangene elektromagnetische Signal entspricht dem eigentlichen MRT-Signal und wird in diesem Fall Resonanz- oder FID-Signal (FID - Free Induction Decay) genannt. Die Dauer des RF-Impulses liegt im Bereich von Millisekunden. Er wird in definierten zeitlichen Abständen wiederholt (Repetitionszeit oder TR). Aus Frequenz und Repetitionszeit eines Impulses ergibt sich die jeweilige Pulssequenz. Die Zeit zwischen Emission des Impulses und Detektion des Signals wird Echozeit (TE) genannt (Schild 1990).

Sowohl die Detektion des Signals als auch die Emission des RF-Pulses erfolgt in den meisten Fällen mittels der sog. Körperspulen, welche in den MR-Tomografen integriert sind und zirkulär um den Patienten verlaufen. Eine möglichst geringe Distanz zwischen der Spulenoberfläche und dem eigentlichen Messobjekt, z.B. die direkte Auflage auf den Patienten, reduziert das sog. Rauschen, welches u.a. durch kleinste Anomalien innerhalb der Messelektronik entsteht und erhöht somit das Signal-Rausch-Verhältnis und dadurch die Bildauflösung (Schild 1990). Zur optimierten Darstellung zerebraler Strukturen kommt daher eine Kopfspule zum Einsatz, welche auch im Rahmen dieser Arbeit verwendet wurde.

3.1.2 Der chemical-shift

Ist das angelegte magnetische Feld hochgradig homogen, wird die Resonanzfrequenz eines Atomkerns hauptsächlich durch seine chemische Umgebung beeinflusst. Je nach Lage eines Atomkerns innerhalb eines Moleküls und der Art seiner Bindungspartner ändert sich die Bewegung der Elektronenwolke, die ihn umgibt. Das durch die Elektronen induzierte schwache magnetische Feld wirkt dem durch die Eigenrotation der Protonen erzeugten Feld entgegen. Im Ergebnis entsteht somit ein etwas schwächeres Magnetfeld, als es bei einem „reinen“ Atomkern ohne umgebende Elektronenwolke der Fall wäre. Dies führt zu einer geringfügigen Abweichung der Resonanzfrequenz eines Atomkerns abhängig von seiner molekularen Umgebung. Dieser Effekt wird auch chemical shift genannt (Schild 1990).

Nach Anregung der Kerne wird das entstehende FID-Signal mittels einer Fourier-Transformation in ein magnetisches Resonanzspektrum überführt. Die Abweichung von der Resonanzfrequenz des „reinen“ Atomkerns wird in ppm (parts per million) angegeben und entlang der Abszisse des Spektrums aufgetragen. Die Ordinate zeigt das Ausmaß der Signal-Amplitude an, den sog. Peak. Die Fläche unter dem entstehenden Peak ist proportional zur Anzahl der angeregten Kerne, womit sich auf die Konzentration der jeweiligen Metabolite schließen lässt (für Beispiel-Spektren siehe Abbildungen 6 und 7). Mit Hilfe von Versuchen an tierischem Gewebe konnten in der Vergangenheit verschiedenen Resonanzen im Spektrum definierte chemische Verbindungen zugeordnet werden (Glonek et al. 1982, Pettegrew et al. 1990).

Potentiell mittels MRS anregbare Kerne müssen eine ungerade Ordnungszahl besitzen, ausreichend klein und mobil sein, sowie in großer Zahl im ZNS vorkommen ($> 1\text{-}2\text{mM}$). All diese Bedingungen treffen auf ^1H und ^{31}P zu, die darum die häufigsten in der Spektroskopie verwendeten Kerne sind.

3.1.3 Methodische Aspekte der MRS

Innerhalb der Magnetresonanztomographie unterscheidet man verschiedene Verfahren. Zum einen die Single Voxel Spectroscopy (SVS), bei der die Messung des Resonanzspektrums in einem definierten Messquader (Voxel oder VOI – volume of interest) erfolgt, der mithilfe eines hochauflösenden strukturellen T1 Scans geplant und platziert wird. Das erhaltene Spektrum ist somit als eine Art Summenspektrum der in diesem Würfel vorhandenen Metabolite anzusehen.

Ein anderes Verfahren der MRS ist das auch in dieser Arbeit angewendete Chemical Shift Imaging (CSI). Mit dem CSI können in mehreren Hirnregionen gleichzeitig spektroskopische Informationen gewonnen werden. Das CSI kann zwei- (2D) oder drei- (3D) dimensional angewendet werden. Prinzipiell sinkt mit abnehmender Voxelgröße der unerwünschte Partialvolumeneffekt, d.h. die Inhomogenität bzgl. der den Voxel konstituierenden Substanzklassen (graue Substanz – GM, weiße Substanz – WM, Liquor – CSF, cerebrospinal fluid), gleichzeitig verschlechtert sich jedoch das Signal-Rausch-Verhältnis und damit die Spektrumqualität (Stanley et al. 1996). Die SVS besitzt daher ein gutes Signal-Rausch-Verhältnis bei jedoch nur geringer räumlicher Auflösung, umgekehrt ist es bei dem CSI. Durch Verwendung von modernen Magnetresonanztomografen, deren Feldstärke über 1,5 T liegt, kann u.a. das Signal-Rausch-Verhältnis verbessert sowie zum anderen die Dispersion des chemical shifts erhöht werden, womit sich die Unterscheidbarkeit überlappender Peaks verbessert. Nachteilig ist in diesem Zusammenhang u.a. die Verringerung des T2-Signals, eine erhöhte Artefakt-Anfälligkeit der Messungen sowie eine erhöhte Magnetfeldinstabilität und -inhomogenität (Stanley 2002, Di Costanzo et al. 2003). Letzteres kann durch einen als shimming bezeichneten Vorgang partiell kompensiert werden (Pearson 1991, Di Costanzo et al. 2003).

3.2 Protonen-Spektroskopie – ^1H -MRS

Die ^1H - oder auch Protonen-Spektroskopie liefert Informationen über Substanzen, die am neuronalen, glutamatergen und glialen Stoffwechsel sowie am Phospholipid-(PL)-Metabolismus beteiligt sind.

Wasserstoff ist Bestandteil zahlreicher Molekül-Verbindungen und besitzt zudem nur einen schmalen chemical shift. Somit wäre zu erwarten, bei der Analyse eines Wasserstoffkerns ein Spektralsignal mit zahlreichen, einander überlagernden Peaks zu erhalten, welches entsprechend schwierig zu interpretieren wäre. Aufgrund der bereits erwähnten Bedingungen zur Anregung eines Atomkerns (ausreichende Größe, Mobilität und Konzentration) stellen sich in vivo jedoch nur eine übersichtliche Anzahl Metaboliten dar (s. Abbildung 6): N-Acetyl-Aspartat (NAA), Cholin (Cho), Glutamat/Glutamin (Glu, Gln, Glx), Kreatin/Phosphokreatin (Cr/PCr), Myo-Inositol (mI), γ -Aminobuttersäure (GABA) sowie Lactat.

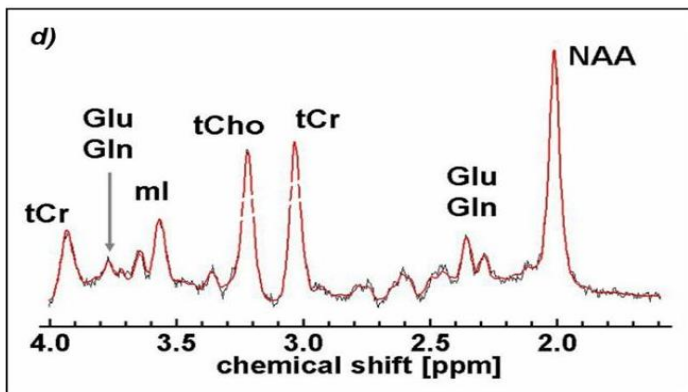


Abbildung 6: typisches Spektrum einer Protonen-MRS, aus Smesny et al. 2015

Der in höchster Konzentration mittels ^1H -MRS darstellbare Metabolit ist die Aminosäure NAA, welche fast ausschließlich im zentralen Nervensystem vorkommt und die gemeinhin als Marker für funktionsfähige Neuronen gilt (Malhi et al. 2002, Steen et al. 2005). Die Synthese des NAA erfolgt in den neuronalen Mitochondrien aus Aspartat und Acetyl-CoA durch das Enzym Aspartat-N-Acetyltransferase und ist eng gekoppelt an zelluläre ATP-Synthese und Sauerstoffverbrauch (Clark 1998). Der Abbau erfolgt v.a. in Oligodendrozyten durch das Enzym Aspartoacylase. Die hierdurch gewonnen Acetyl-Gruppen werden zur Synthese von Lipiden genutzt, welche wiederum zur Myelin-Synthese verwendet werden (D'Adamo et al. 1973, Chakraborty et al. 2001, Li et al. 2013). Neben der Myelin-Synthese ist NAA bedeutsam als Vorläufer des Neurotransmitters N-Acetylaspartylglutamat und scheint zudem im Rahmen des Neuron-Oligendrozyten-Cyclings osmotische Funktionen wahrzunehmen (Baslow 1999, Stanley 2002). Die NAA-Konzentration sinkt physiologischerweise mit zunehmendem Alter ab (Schuff et al. 1999, Angelie et al. 2001, Brooks et al. 2001, Raininko und Mattsson, 2010). Für ein pathologisches Absinken der NAA-Konzentration werden der Untergang von Neuronen, die Reduktion des neuronalen Metabolismus, eine reduzierte Myelinisierung, axonale Verletzungen oder der Verlust von Dendritenbäumen verantwortlich gemacht (Ross und Sachdev 2004). Folglich sind NAA-Reduktionen bei Weitem nicht spezifisch für Psychosen, sondern konnten bislang bei zahlreichen Entitäten festgestellt werden, u.a. im Rahmen von zerebrovaskulären Insulten, Tumorerkrankungen, Multipler Sklerose, Epilepsie, vaskulärer oder auch Alzheimer-Demenz (Steen et al. 2005).

Der Cholin-Peak setzt sich hauptsächlich aus Zellmembranbestandteilen sowie Phospholipid-Metaboliten (Phosphocholin) zusammen (Malhi et al. 2002). Freies Cholin sowie Acetylcholin tragen hingegen kaum zum Peak bei (Miller 1991). Das mittels ^1H -MRS detektierbare Cholin gilt als Marker der Zelldichte und -proliferation. Erhöhte Konzentrationen werden

durch Membranumbau oder -zerfall, Entzündung, Demyelinisierung oder Tumorerkrankungen verursacht, wohingegen Reduktionen durch einen verminderten Membran-Umsatz, z.B. aufgrund von Hypometabolismus oder zellulärer Dysfunktion bedingt sein können (Ross und Sachdev und 2004, Yoo et al. 2009).

Kreatin (Cr) und Phosphokreatin (PCr) erscheinen bei niedrigen Feldstärke in einem gemeinsamen Peak, lassen sich aber aufgrund ihrer unterschiedlichen T2-Relaxationszeiten differenzieren (Ke et al. 2002, Wobrock et al. 2005). Ihre Funktion besteht in der Bildung eines Puffersystems für ATP. Kann ATP nicht schnell genug aus dem Krebs-Zyklus bereitgestellt werden, wird es in einer durch die Kreatinkinase katalysierten Reaktion aus PCr und ADP synthetisiert (Erecinska und Silver 1989):



Der Kreatin/Phosphokreatin-Peak galt lange Zeit als quantitativ relativ konstant und wurde daher häufig bei Verwendung von Metaboliten-Ratios als interner Vergleichswert benutzt (Malhi et al. 2002). Gegen diese Annahme sprechen jedoch Untersuchungen, die eine Korrelation der Cr/PCr-Konzentration zu regionaler Hirnaktivität zeigen konnten (Ke et al. 2002). So führt eine verringerte Hirnaktivität aufgrund des reduzierten ATP-Bedarfs zu einer erhöhten PCr-Konzentration. Die Cr- und PCr-Peaks sind daher vielmehr als veränderliche Marker des zellulären Energiestoffwechsels anzusehen (Ke et al. 2002).

Auch die Peaks von Glutamin (Gln) und Glutamat (Glu) stellen sich bei Feldstärken zwischen 1,5 und 3 Tesla überlappend dar, man spricht dann vom Glx-Peak. Es wird davon ausgegangen, dass 80-90% des Glx-Peaks durch das Glutamat-Signal bedingt werden (Merritt et al. 2016). Glutamat ist die häufigste und wichtigste exzitatorische Aminosäure im ZNS und wird an 90% der erregenden Synapsen ausgeschüttet (Marsman et al. 2013). Angrenzende Gliazellen nehmen es auf und wandeln es in Glutamin um, welches nach Rücktransport in das terminale Axon der Nervenzelle in einer Glucose-abhängigen Reaktion erneut in Glutamat umgewandelt wird (Erecinska et al. 1990, Magistretti und Pellerin 1999, Marsman et al. 2013). Bis zu 80% der Glutaminsynthese leitet sich aus dem Glutamat-Cycling ab (Merritt et al. 2016).

Myo-Inositol (mI) als Isomer des Inositols (eines Isomers der Glucose), existiert sowohl in glialen als auch in neuronalen Zellen. Da es in Astrozyten in weitaus höherer Konzentration als in Neuronen vorhanden ist, wird es auch als glialer Zell-Marker angesehen (Kim et al. 2005, Plitman et al. 2016). Die Bereitstellung des Myo-Inositols im ZNS erfolgt im Wesentlichen aus dem Phosphatidyl-Inositol-Zyklus (PI-Zyklus). Myo-Inositol hat u.a. Bedeutung als zerebrales Osmolyt, zellulärer Wachstumsfaktor, Baustein von Membran-Phospholipiden und

als Bestandteil ebenjenes PI-Zyklus, d.h. im Rahmen des second-messenger Systems (Bitsch et al. 1999, Fisher et al. 2002, Ross und Sachdev 2003, Kim et al. 2005). Es existieren Hinweise, dass die Myo-Inositol-Konzentration mit zunehmendem Alter ansteigt (Raininko und Mattsson, 2010, Chiappelli et al. 2015). Veränderte MI-Level finden sich auch in anderen psychiatrischen Entitäten, wie der Depression oder der bipolaren Störung (Kim et al. 2005).

GABA als hemmender Transmitter und damit direkter Gegenspieler des Glutamats besitzt ein komplexes und nur unter bestimmten Bedingungen aquirierbares Spektralsignal bestehend aus mehreren Peaks, die teilweise mit PCr/Cr überlappen sowie weiteren Peaks, welche in die Glx-Fraktion übergehen (Govindaraju et al. 2000).

3.3 Phosphor-Spektroskopie – ^{31}P -MRS

Die Phosphor-Spektroskopie (^{31}P -MRS) ermöglicht sowohl einen Einblick in den Energiestoffwechsel, als auch in den Membran-Phospholipid-Metabolismus. Die zwei wichtigsten Peaks der ^{31}P -MRS rekrutieren sich aus den Signalen der Phosphomono- und Phosphodiester (PME und PDE). PME sind Präkursoren von Membran-Phospholipiden [PME: Phosphorylcholin (Pch), Phosphorylethanolamin (Peth), Phosphorylinositol und Glycerophosphat], wohingegen PDE Abbauprodukte derselben sind [PDE: Glycerophosphorylcholin (Gpch), Glycerophosphorylethanolamin (Gpeth), Glycerophosphorylserin und Glycerophosphorylinositol]. Für Synthese und Abbau der Phospholipide siehe 2.9.3.

Weiterhin innerhalb des ^{31}P -Spektralsignals darstellbar sind die drei Untereinheiten des Energiespeichers ATP (alpha, beta, gamma), das bereits in 3.2 beschriebene Phosphokreatin (PCr) sowie anorganisches Phosphat (Pi). Abbildung 7 zeigt ein typisches Spektrum der ^{31}P -MRS.

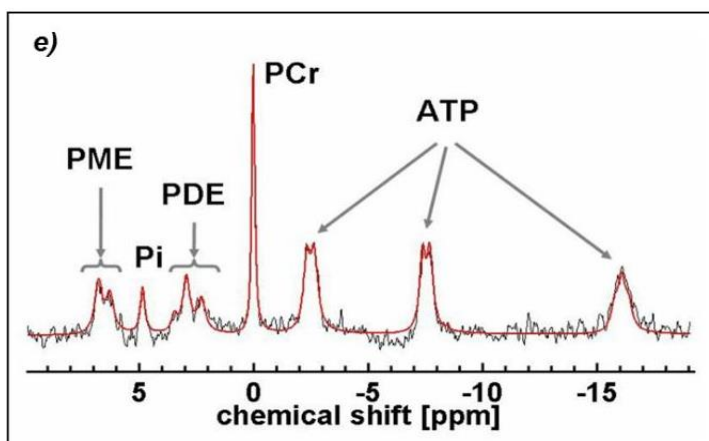


Abbildung 7: typisches Spektrum einer Phosphor-MRS, aus Smesny et al. 2015

Während der frühen postnatalen Hirnentwicklung sind die Level der PME wesentlich höher als die der PDE (Keshavan et al. 2000). Im Laufe der Kindheit fallen die PME deutlich ab und die PDE steigen an, wobei nach Abschluss der Hirnentwicklung in der Adoleszenz ein Plateau erreicht wird (Keshavan et al. 2000).

Alterationen der PME- und PDE-Konzentrationen sind nicht pathognomonisch für die Schizophrenie, sondern könnten auch in anderen Entitäten beobachtet werden, wie dem Morbus Alzheimer oder der Depression (Keshavan et al. 2000).

3.4 Resultate bisheriger ^1H - und ^{31}P -MRS bei schizophrenen und UHR-Patienten

Befunde bei first-episode bzw. chronischer Schizophrenie:

Anhand von diversen Reviews und Metaanalysen lässt sich als weitgehend konsistenter Befund sowohl für FEP-Patienten als auch für die chronische Schizophrenie eine NAA-Reduktion im (prä-)frontalen Kortex und im medialen Temporallappen einschließlich Hippocampus sowie im Thalamus feststellen (Steen et al. 2005, Wobrock et al. 2005, Abbott und Bustillo, 2006, Brugger et al. 2011, Marsman et al. 2013, Schwerk et al. 2014). Dabei scheint die NAA-Konzentration im weiteren Verlauf der Krankheit nicht weiter abzusinken (Steen et al. 2005, Abbott und Bustillo 2006, Brugger et al. 2011).

Die Studien-Ergebnisse bezüglich Alterationen des Glutamat-Metabolismus bei Schizophrenen sind uneinheitlich (Stan et al. 2015). In einer Meta-Analyse von Marsman und Kollegen (2013) wurde eine Reduktion des frontalen Glutamats bei gleichzeitig erhöhtem Glutamin festgestellt, in einer anderen Meta-Analyse konnte eine Erhöhung des Glx-Peaks im medialen Temporallappen gezeigt werden (Merritt et al. 2016). Die Glutamat-Konzentration scheint mit zunehmendem Alter bei schizophrenen Patienten abzusinken (Marsman et al. 2013).

Konsistente Resultate bezüglich etwaiger Myo-Inositol-Alterationen finden sich für schizophrene Patienten nicht (Kim et al. 2005, Chiappelli et al. 2015).

Die PCr-Konzentration ist im Frontallappen von Schizophrenen häufig erhöht berichtet worden, wobei auch hier die Datenlage nicht konsistent ist (Wobrock et al. 2005).

Wie mehrere Reviews übereinstimmend berichten, stellt die v.a. präfrontal nachweisbare PME-Reduktion sowie (mit geringerer Evidenz) die PDE-Erhöhung ein weitgehend konsistentes Ergebnis von Untersuchungen an Ersterkrankten und chronisch Schizophrenen dar

(Keshavan et al. 2000, Wobrock et al. 2005). Jedoch existieren auch Studien, welche diese Ergebnisse nicht replizieren konnten bzw. die eine PDE-Reduktion zeigten (Keshavan et al. 2000, Wobrock et al. 2005).

Befunde bei UHR-Patienten:

In ^1H -MRS-Studien an UHR-Patienten ist die NAA-Reduktion v.a. im Thalamus und im Temporallappen ein häufig beobachteter Umstand (Brugger et al. 2011). In einem Review berichteten Treen und Kollegen, dass die Konzentration der Glutamat-Metaboliten (Glx, Glu, Gln) in diversen UHR-Studien in mehreren Hirnregionen erhöht ist, so im Thalamus, im ACC, im Ncl. caudatus und im medialen frontalen Kortex (Treen et al. 2016). In einer Meta-Analyse konnte dies die Arbeitsgruppe um Merritt lediglich für den medialen frontalen Kortex bestätigen (Merritt et al. 2016).

Konsistente Resultate bezüglich Alteration des mI finden sich auch für UHR-Patienten nicht. Bezüglich der ^{31}P -MRS existieren bei UHR-Patienten nur Einzelstudien. Hier waren mitunter verringerte PME- sowie erhöhte PDE-Konzentrationen nachweisbar (Klemm et al. 2001, Keshavan et al. 2003, Rzanny et al. 2003).

Insgesamt ist die Literatur bzgl. MRS bei UHR-Patienten aus verschiedenen Gründen heterogen, u.a. aufgrund der Unterschiede bezüglich der angewendeten Magnetfeldstärke, der MR-Signalbearbeitung, des Patienten-Probanden-Matchings, variierender Mess-Regionen und etwaiger Antipsychotika-Effekte (Poels et al. 2014).

3.5 Hypothesen

Ausgehend von den referierten biologischen Befunden zur Ätiopathogenese psychotischer, insbes. schizophrener Erkrankungen soll in der vorliegenden Arbeit eine Population von UHR-Patienten untersucht werden. Das Untersuchungsverfahren der MR-Spektroskopie wurde gewählt, weil es die in vivo Untersuchung von zwei bedeutsamen Funktionssystemen erlaubt, die des Dopamin-Glutamat- sowie des Membran-Phospholipid-Systems. Umfassende Vorarbeiten im Bereich der Schizophrenieforschung führten außerdem dazu, in dieser Arbeit lokalisatorisch den präfrontalen und anterioren cingulären Kortex (DLPFC, DMPFC und ACC), den Thalamus sowie den Hippocampus beider Hemisphären auszuwählen.

Von den potentiell mittels ^1H - und ^{31}P -MRS darstellbaren Metaboliten wurden Folgende untersucht:

^1H -MRS:

Funktionsmarker glutamaterger Neuronen:

➔ N-Acetyl-Aspartat (NAA), Glx (Glutamat + Glutamin),

potentieller Gliazell-Marker:

➔ Myo-Inositol (mI)

^{31}P -MRS:

Membranmetabolite:

Phosphomono- und Phosphodiester (PME und PDE-Summenpeaks); diese wurden weiter differenziert in

➔ PME-Metabolite: Phosphorylcholin (Pch), Phosphorylethanolamin (Peth)

➔ PDE-Metabolite: Glycerophosphorylcholin (Gpch), Glycerophosphorylethanolamin (Gpeth)

Energiereiche Phosphate:

➔ Phosphokreatin (PCr) und Adenosintriphosphat (ATP)

Ausgehend von dem Vorbefund niedrigerer Transitionsraten bei Patienten der genetischen Risikogruppe (Nelson et al. 2011, Fusar-Poli et al. 2016a,b) erfolgte für die hier untersuchte UHR-Population die Einteilung in „psychosenahe“ und „psychoseferne“ UHR-Patienten.

psychosenahe: attenuierte psychotische Symptome (AS) oder transiente psychotische Symptome (BLIPS) oder erbliche (G) Risikofaktoren und AS oder BLIPS

psychosefern: erbliche Risikofaktoren (G)

Es wurden folgende Hypothesen formuliert:

Ähnlich den bei manifest an Schizophrenie Erkrankten (v.a. FEP-Patienten) existierenden Vorbefunden lassen sich bereits im Risikostadium (UHR-Patienten) lokal verminderte NAA-Werte als Ausdruck neuronaler Funktionsstörungen nachweisen.

In ähnlicher Weise wie FEP-Patienten zeigen auch UHR-Patienten erhöhte Glx-Werte, möglicherweise weniger deutlich ausgeprägt, jedoch vorzugsweise präfrontal.

Ausgehend von früheren Befunden bei FEP-Patienten, sind bei UHR-Patienten lokal (v.a. präfrontal) verminderte PME-Werte sowie erhöhte PDE-Werte als Ausdruck eines gestörten Membran-Turnovers darstellbar.

Wie FEP-Patienten, so zeigen auch UHR-Patienten lokal veränderte PCr- und ATP-Werte als Ausdruck gesteigerten (PCr vermindert, ATP gesteigert oder vermindert) oder verminderten (PCr gesteigert) Energieverbrauchs.

Bei Betrachtung der UHR-Subgruppen (psychosenah, psychosefern bzw. UHR-Transition, UHR-Non-Transition) sind in der psychosenahen bzw. in der UHR-T-Gruppe ähnliche Befunde wie bei FEP-Patienten zu erwarten.

4. Material und Methoden

4.1 Zusammensetzung der Studiengruppe

Die Studienpopulation bestand aus 130 Personen, davon 69 Patienten in der UHR-Gruppe und 61 gesunde Kontrollen. Die Tabelle 4 liefert einen Überblick über die Zusammensetzung der Studiengruppen sowie weitere Charakteristika. Die hier untersuchten Personengruppen wurden hinsichtlich Alter und Geschlecht bestmöglich parallelisiert.

Tabelle 4: Zusammensetzung der Studiengruppen und epidemiologische Charakteristika

	UHR-Patienten	Gesunde Kontrollen
Anzahl	69	61
Geschlecht		
Frauen	28	28
Männer	41	33
Alter (MW \pm SD)	26,2 \pm 6,2	25,2 \pm 4,8
Nikotinkonsum		
ja	36	16
nein	25	33
keine Angabe	8	12
Cannabiskonsum aktuell		
ja	12	7
nein	42	40
keine Angabe	15	14
Cannabiskonsum in der Vergangenheit		

ja	25	2
nein	7	13
selten	8	1
keine Angabe	29	45
Bildungsniveau		
unbekannt	8	13
Hauptschule/Volksschule	6	0
Mittlere Reife	20	2
Fachhochschulreife	1	2
Abitur/Fachabitur	28	28
Akademischer Abschluss	5	11
Berufsschule/Berufsfachsch.	1	5
Sonderschule	0	0
kein Schulabschluss	0	0
Medikation		
Neuroleptika ja	3	
nein	52	
fraglich	14	
Antidepressiva ja	13	
fraglich	22	
Benzodiazepine (auch bei Bed.)	5	
Antiepileptika (VPA)	1	

Um evtl. hemisphärische Lateralisierungseffekte einzuschränken, wurden alle Studienteilnehmer unter Verwendung des „Edinburgh Handedness Inventory“ gescreent und ausschließlich Rechtshänder in die Studie eingeschlossen (s. Anhang).

Alle UHR-Patienten erhielten eine stationäre psychiatrische Behandlung entsprechend der klinischen Erforderlichkeit. Nach stattgehabter Messung wurden die Patienten in Abhängigkeit des weiteren Verlaufs einer gezielten Therapie unterzogen.

Der Großteil der Patienten (s. Tabelle 4) wurde vor Beginn jeglicher antipsychotischer Medikation in die Studie eingeschlossen und untersucht (definiert als NL-Naivität). Im Falle der Patienten mit bereits stattgehabter neuroleptischer Medikation galt das Studien-Ausschlusskriterium einer Lebenszeit-Dosis von $> 50\text{mg}$ Haloperidol-Äquivalent (s. Anhang Äquivalenzdosen-Tabelle). Patienten konnten also allenfalls sporadisch mit Einzelgaben vormediziert sein. In einigen Individuen blieb trotz eingehendem Studium aller verfügbaren Vordokumente eine neuroleptische Vormedikation als „fraglich“ einzustufen. In diesen Fällen wurde von einer sporadischen neuroleptischen Vormedikation (unterhalb der Ausschluss-Kriterien-Schwelle) ausgegangen, da die Patienten zumindest eine regelmäßige Vormedikation mit Antipsychotika sicher verneinten und sich in den meisten Fällen auch nicht an eine dezidierte diesbezügliche Aufklärung erinnerten. In jedem Fall musste die letzte Einnahme im Falle sporadischer Vormedikation mindestens vier Halbwertszeiten vor der MRS erfolgen, d.h. mindestens vier Tage zuvor. Nur wenige Individuen erhielten um den Messzeitpunkt eine (auch bedarfsweise) Therapie mit Benzodiazepinen.

Die Rekrutierung der gesunden Kontrollen erfolgte über Aushänge an öffentlichen Plätzen im Stadtgebiet sowie aus der Mitarbeiterschaft der Klinik für Psychiatrie und deren Bekanntenkreis. Allen Beteiligten wurden die Zielsetzung und das Procedere der Studie erklärt und anschließend eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Alle gesunden Probanden wurden für Ihre Mitarbeit finanziell aufwandsentschädigt. Die Studie wurde durch die Ethikkommission des Universitätsklinikums Jena befürwortet.

4.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Vor Einschluss in die Studie mussten folgende Kriterien erfüllt sein:

- Zugehörigkeit zu einer UHR-Gruppe entsprechend PACE-Kriterien (Personal Assessment and Crisis Evaluation, s. unten, s. Tabelle 3) ODER Zugehörigkeit zur Kontroll-Gruppe

- schriftliches Einverständnis

Hingegen führte das Vorliegen folgender Kriterien zum Ausschluss von der Studie:

Für UHR-Patienten:

- psychotische oder manische Episode in der Vergangenheit (behandelt oder un-
behandelt) von einer Woche Dauer oder länger (Transition-Kriterium laut
UHR-Definition)
- drogeninduzierte psychotische Störung
- aktuelle Diagnose einer Substanzabhängigkeit nach DSM-IV-TR (außer Can-
nabis-Abusus)
- neuroleptische Therapie in der Vergangenheit mit einer Lebenszeit-Dosis von
> 50 mg Haloperidol-Äquivalent (s. Äquivalenzdosen-Tabelle im Anhang)
- vorausgehende Medikation mit Phasenprophylaktika
- akutes suizidales oder aggressives Verhalten

Für alle Studienteilnehmer:

- Schädel-Hirn-Trauma in der Vergangenheit
- neurologische Erkrankungen, z.B. Epilepsie, entzündliche ZNS-Erkrankungen
- Entwicklungsstörungen, z.B. Asperger-Syndrom
- kognitive Retardierung $IQ < 70$
- gravierende hirnstrukturelle Veränderungen im MRT und CT
- Ketamin-Gebrauch
- Schwangerschaft
- andere, die Studiendurchführung gefährdende, organische Erkrankungen

Die Inklusion in die Gruppe der UHR-Patienten erfolgte anhand eines semistrukturierten Interviews, des bereits erwähnten CAARMS (Comprehensive Assessment of At-Risk Mental State)-Interviews. Dieses basiert weitgehend auf Arbeiten von Yung aus der Arbeitsgruppe um Patrick McGorry an der PACE-Klinik in Melbourne und weist unter den Früherkennungstestinstrumenten die bislang größte prädiktive Aussagekraft für die Entwicklung einer akuten Psychose innerhalb eines Jahres auf, nämlich von bis zu 40% (Yung et al. 1996, 1998 und 2003 McGorry et al. 2002). Die in dieser Studie tätigen Interviewer wurden in der Anwendung des CAARMS-Interviews innerhalb gemeinsamer Projekte mit der o.g. Melbournen Arbeitsgruppe umfassend und mehrfach geschult bzw. für die Anwendung zertifiziert. Mit dem

CAARMS-Interview werden die sieben bedeutendsten Symptomgruppen des UHR-Stadiums beurteilt: Affektstörungen, motorische/physische Alterationen, kognitive Einbußen, Positiv- und Negativsymptomatik, Verhaltensänderungen sowie die generelle Psychopathologie. Zur genauen Erfassung der einzelnen Faktoren kommen weitere etablierte Testverfahren zum Einsatz, so z.B. die eigentlich für an Schizophrenie Erkrankte entwickelte PANSS (Positive And Negative Symptome Scale), weiterhin die MADRS (Montgomery and Asberg Depression Scale), die GAF (Global Assessment of Functioning), oder die BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale, (Kay et al. 1987) (s. Anhang). Mithilfe des CAARMS-Assessments erfolgt die Einteilung in drei Risikogruppen entsprechend der PACE-Kriterien (siehe Tabelle 3).

4.3 Experimentelles Setting und Scan-Parameter

Alle Messungen wurden an einem 3 Tesla Ganzkörper-MRT-Scanner (Magnetom TIM Trio) durchgeführt. Es wurde eine Doppelresonanz Sender-Empfänger -Kopfspule verwendet, mit der sowohl Wasserstoff- als auch Phosphor-Kerne angeregt werden können. Die Messzeit pro Patient betrug ca. 1,5-2 Stunden. Die Messungen wurden stets zur selben Tageszeit (vormittags) durchgeführt. Die technischen Spezifika der Datenaufnahme und Datennachverarbeitung finden sich in Tabelle 5.

Tabelle 5: Technische Grundlagen der Datenerhebung und -verarbeitung

Datenaufnahme	
MRT	3 T Ganzkörper (Magnetom TIM Trio, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland)
RF coil	Doppel-Resonanz-Transmission/Empfänger Volumenkopfspule, welche die gleichzeitige Aufnahme der $^1\text{H}/^{31}\text{P}$ -MRS Daten ermöglicht (Biomedical Rapid, Deutschland)
T1-gewichtet, 3D C-MRT	MP-RAGE Bilddaten zur Positionierung von ^1H - und ^{31}P -CSI Volumina; TR/TE/TI: 2300/3.03/900 ms; 192 sagittale Schichten (1 mm); FOV _{AP×HF} : 25.6 × 25.6 cm ² , 256×256 Matrix; TA: 10 min
2D ^1H -CSI	PRESS basierte Lokalisation eines 15×9×1.5 cm ³ Volumens (Vol); TE/TR: 30/2000 ms; 2048 komplexe FID-Datenpunkte; Abtastperiode: 0,5 ms; FoV _{AP×LR} : 24×24 cm ² mit einer 16×16 Matrix; akquisitionsgewichtete k-Raumabtastung

	tung (Pohmann und von Kienlin 2001) und eine Hamming-basierte k-Raumglättung; resultierende CSI Voxelgröße: $1,5 \times 1,5 \times 1,5 \text{ cm}^3$; manuelle Justage der Feldhomogenität (Shimming); vier Mittelungen mit Wasserunterdrückung und eine Mittelung ohne Wasserunterdrückung; TA: 15 min
3D 31P-CSI	FID Sequenz mit schichtselektiver rf Anregung; TR: 3 s; 2048 komplexe FID-Datenpunkte; Abtastperiode: 0,5 ms; $\text{FoV}_{\text{AP} \times \text{LR} \times \text{HF}}$: $24 \times 24 \times 24 \text{ cm}^3$ mit einer $8 \times 8 \times 8$ Matrix; akquisitionsgewichtete k-Raumabtastung und eine Hamming-basierte k-Raumglättung; räumliche Interpolation auf $16 \times 16 \times 16$ Voxel; finale CSI-Größe: $1,5 \times 1,5 \times 1,5 \text{ cm}^3$; TA: 45 min
Datennachverarbeitung	
MRT	Segmentierung von MP-RAGE Bilddaten in Anteile der grauen und weißen Hirnsubstanz (GM und WM) und der zerebrospinalen Flüssigkeit (CSF) mit Hilfe voll-automatischer Routinen der <i>FreeSurfer</i> Software (http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/) und anschließende Registrierung berechneter GM, WM und CSF Masken mit CSI Daten: Bestimmung von GM-, WM- und CSF-Volumenanteilen in den MRS-Voxeln
^1H -CSI	Quantifizierung von Spektren mit LCModel-Software (Provencher 1993) unter Verwendung eines Basis-Sets mit Modell-Spektren von 15 Metaboliten. Berechnung der absoluten Metabolitenkonzentrationen (in mmol/l) durch Normierung quantifizierter Signalintensitäten and die Intensität des Wassers.
^{31}P -CSI	Quantifizierung von PME, PDE, PCr, Pi und ATP Intensitäten Spektren mit der jMRUI Software (www.mrui.uab.es/mrui/ ³⁶ ; AMARES tool ³⁷) und folgender Normierung auf die Intensitätssumme aller Phosphatmetaboliten im Spektrum

Basierend auf den automatisch erfassten scout-Daten wurde eine automatische Routine etabliert, um eine identische CSI-Schichtenposition in allen Untersuchungen zu ermöglichen. In dieser Routine wurde die CSI-Schicht zunächst parallel zur Referenzlinie zwischen anteriorer und posteriorer Commissur (AC-PC-Referenzlinie) ausgerichtet, dann um 15 mm in Richtung des Vertex verschoben und schließlich im Uhrzeigersinn um 20° um die Links-Rechts-Achse gedreht (s. Abbildung 8).

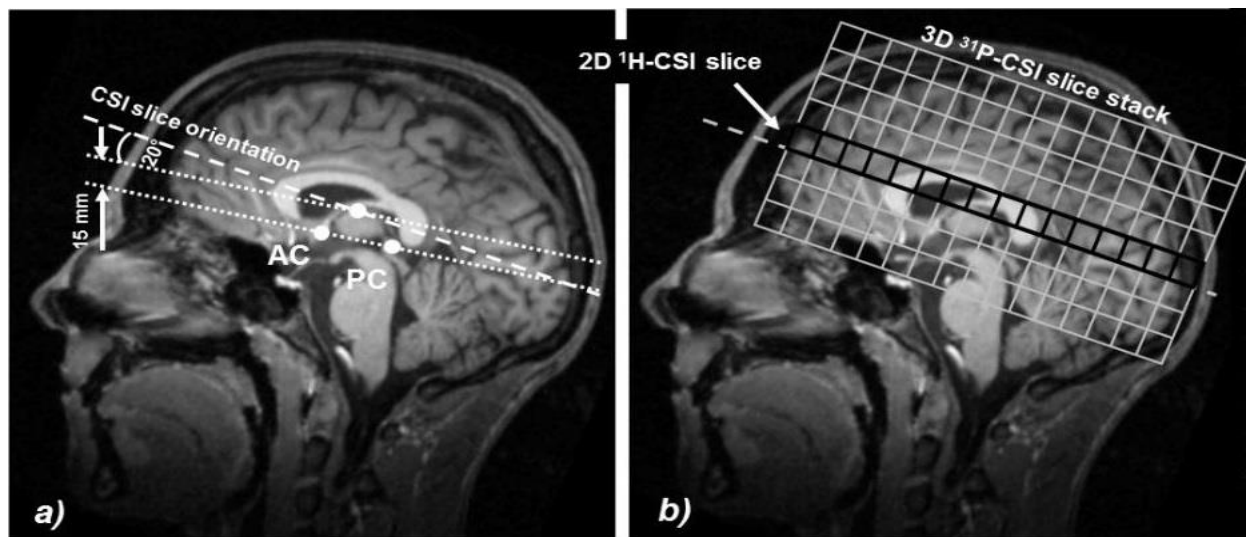


Abbildung 8: Definition der Messebene mittels MP-RAGE Bilddaten

Die ^{31}P -CSI-Volumina wurden mit der gleichen Position und Orientierung erhoben wie die der ^1H -CSI, um die Voxel-Ausrichtung zwischen beiden Scans zu erhalten.

Die Shim-Gradienten Nullter-, Erster- und Zweiter-Ordnung wurden mittels einer automatischen B0-Feld 3D-mapping-Technik adjustiert, gefolgt von einer manuellen Feineinstellung des Shim-Gradienten erster Ordnung zur Optimierung der B0-Feldhomogenität des MRS-Volumens. Während der Vorbereitung der ^1H -CSI wurde das Shim-Volumen auf die frontalen Anteile der PRESS-Volumina reduziert, um eine möglichst hohe Feld-Homogenität sowie eine ausreichende Qualität der Spektren in den Zielregionen, wie dem ACC oder dem Thalamus, zu erhalten. Da innerhalb der ^{31}P -MR-Spektren die Metaboliten-Resonanzen deutlicher voneinander abgegrenzt sind, konnte hier das Shim-Volumen auf das ganze Gehirn ausgedehnt werden.

4.4 Verarbeitung der strukturellen MRT-Daten

Die T1-gewichteten 3D-MR-Daten des Gehirns wurden verwendet, um die Volumen-Fractionen der grauen Substanz, der weißen Substanz sowie des Liquors in den CSI-Voxeln zu bestimmen. Diese Informationen wurden benutzt, um die Kompartiment-spezifischen T1 und T2 Relaxationseigenschaften des Gehirns sowie die Konzentrationen der Metabolite und des Wassers zu betrachten, während die absoluten Konzentrationen der ^1H -Metabolite berechnet

wurden (Gussew et al. 2012). Die MR-Datensätze wurden mit Hilfe der automatischen Routinen des Bild-Analyse-Programms FreeSurfer verarbeitet (Version 4.5.0; <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>; Dale et al. 1999; Fischl et al. 1999). Der hierin implementierte Verarbeitungsvorgang beinhaltet die Entfernung von Nicht-Hirngewebe, die Transformation entsprechend dem Talairach-Raum sowie die Intensitätsnormalisierung und Segmentierung des Hirngewebes in GM-, WM- und CSF-Kompartimente. Die segmentierten Daten wurden unter Verwendung einer MATLAB-Routine an den CSI-Schichtenpositionen und -orientierungen ausgerichtet (Gussew et al. 2012). Zusätzlich wurden die segmentierten und ausgerichteten MR-Daten auf die gleiche effektive Auflösung wie die CSI-Daten geglättet unter Berücksichtigung der point-spread Funktion der CSI's (Weber-Fahr et al. 2002). Somit konnte für jeden Voxel der jeweilige Substanzanteil an grauer oder weißer Substanz sowie an CSF angegeben werden.

4.5 Nachbearbeitung der ^1H - und ^{31}P -CSI-Daten

Die Nachbearbeitung der ^1H -CSI-Daten wurde mit dem Programm LCModel (Version 6.2., Provencher 1993) durchgeführt und beinhaltete die automatische Phasen- und Baseline-Korrektur sowie die Quantifizierung der Signalintensitäten der Metabolite unter Verwendung eines importierten Basis-Daten-Sets aus in-vitro Modell-Spektren von 15 Metaboliten (u.a. NAA, Gpch, Glutamat). Absolute Konzentrationen der ^1H -Metabolite (in mmol/l) wurden mit Hilfe der Wasser-Intensität als interne Referenz und der Volumen-Fractionen der GM, WM und der CSF in den Voxeln errechnet (Gussew et al. 2012).

Die ^{31}P -MR-Spektren wurden ebenfalls mit einer MATLAB-Routine einer Phasen- und Baseline-Korrektur unterzogen und dann unter Verwendung des AMARES-Tools aus dem Spektrum-Analyse-Programm jMRUI 4.0 quantifiziert (AMARES - Advanced Method for Accurate, Robust and Efficient Spectral fitting; jMRUI; www.mrui.uab.es/mrui). Intensitäten der ^{31}P -Verbindungen wurden in arbiträren Einheiten normiert auf den Gesamtphosphorgehalt des Spektrums ausgegeben. Für Beispielspektren siehe Abbildungen 6 und 7.

4.5. Statistische Auswertung

Alle statistischen Analysen wurde mit dem Statistikprogramm SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) durchgeführt. Initial erfolgte eine explorative Datenanalyse sowie visuelle Sichtung der Daten anhand von Box plots. Einzelwerte, welche größer als die dreifache

Standardabweichung des Mittelwertes waren, wurden als Ausreißer betrachtet und aus der Messung entfernt. Dies betraf nur einzelne Ausnahmefälle.

Aus der Untersuchung mittels explorativer Datenanalyse, Q-Q-Diagrammen, Histogrammen und dem Shapiro-Wilks-Tests (Signifikanzniveau $p < 0,05$) musste die Annahme des Vorliegens einer Normalverteilung für wenige Voxel/Metaboliten-Paare verworfen werden (s. Anhang: Übersicht über die nicht-normalverteilten Voxel/Metaboliten-Paare).

Die Untersuchung des Effekts potentieller Co-Variaten (GM, Alter, Geschlecht, antipsychotische Medikation) wurde mittels Co-Varianzanalyse und Subgruppenanalyse, bei nicht binär kodierten Daten auch mittels Korrelationsanalyse durchgeführt.

Als Eingangstest erfolgte die Untersuchung auf signifikante Unterschiede der Metaboliten-Konzentration über beide Gruppen (UHR und HC) und alle Voxel mittels univariater Varianzanalyse (UNIANOVA). Für die nicht-normalverteilten Parameter wurde die Testung mit dem nicht-parametrischen Kruskal-Wallis-Test (KW) durchgeführt. Die resultierenden signifikanten Voxel/Metaboliten-Paare wurden hinsichtlich ihrer Ausprägung durch Betrachtung der jeweiligen Mittelwerte analysiert. Die Ergebnisse wurden grafisch visualisiert.

Für die Subgruppen-Vergleiche (PN, PF, HC und UHR-T, UHR-NT, HC) wurden gleichfalls initial UNIANOVA bzw. KW-Test angewendet. Für alle Voxel/Metaboliten-Paare mit signifikanten Resultaten wurden post-hoc-Vergleiche angeschlossen. Dabei wurde zur Vermeidung einer Alpha-Fehler-Kumulierung bei multipler Testung das alpha-Niveau entsprechend adjustiert ($p < 0.0167$). Auch hier wurde die Ergebnisse grafisch visualisiert.

5. Ergebnisse

5.1 Lage der Voxel, Einfluss potentieller Co-Variablen auf die Target-Metabolite

Analysiert wurde die Konzentration von 11 Metaboliten: NAA, Glx, PCr, ATP, mI, PME und dessen Elemente Peth und Pch sowie PDE und dessen Elemente Gpeth und Gpch. Betrachtet wurden 10 verschiedene Voxel, 5 je zerebraler Hemisphäre. Die Grafiken 9 und 10 sowie die Tabelle 6 liefern einen Überblick über Lage, regionale Zuordnung und Gewebekomposition der einzelnen Voxel. Während die Voxel 1-8 mittels CSI betrachtet wurden, erfolgte die Untersuchung der hippocampalen Voxel mittels Single-Voxel-Spectroscopy. Der Fokus auf die genannten Hirnregionen und die Auswahl der Metabolite ergibt sich aus dem Vorwissen zu hirnstrukturellen und –funktionellen Abweichungen sowie MR-spektroskopischen Vorbefunden bei manifesten schizophrenen Erkrankungen (s. 3.5).

Tabelle 6: Übersicht über die Lage und Gewebekomposition der untersuchten Voxel

Voxel		BA	Region	Zusammensetzung
rechts	links			
1	4	9	DLPFC	sup. frontaler Sulcus (8%), mittlerer frontaler Sulcus (10.6%), sup. frontaler Gyrus (11.5%), mittlerer frontaler Gyrus (14.3%), weiße Substanz (32.6%)
2	3	9	DMPFC	sup. frontaler Gyrus (41.3%), weiße Substanz (43.6%)
5	6	24/3 2	dorsales ACC	sup. front. Gyrus (9.8%), ant-mittl. cingulärer Sulcus und Gyrus (16%), ant. cingulärer Sulcus und Gyrus (23.5%), weiße Substanz (28.3%)
7	8		mediodorsaler Thalamus	Thalamus (62.5%), Seitenventrikel (3%), Nucleus caudatus (4%), Plexus Choroideus (5.7%), weiße Substanz (23.3%)
9	10		Hippocampus	Hippocampus (55%), Amygdala (25%), Thalamus (5%)

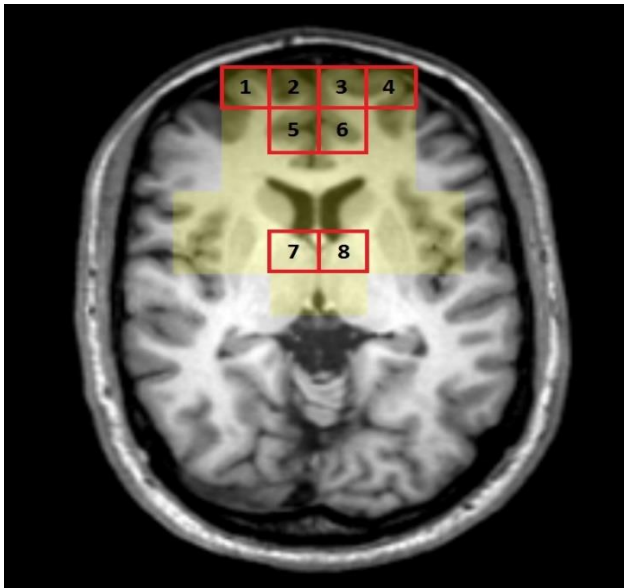


Abbildung 9: Lage und Bezeichnung der untersuchten Voxel 1-8

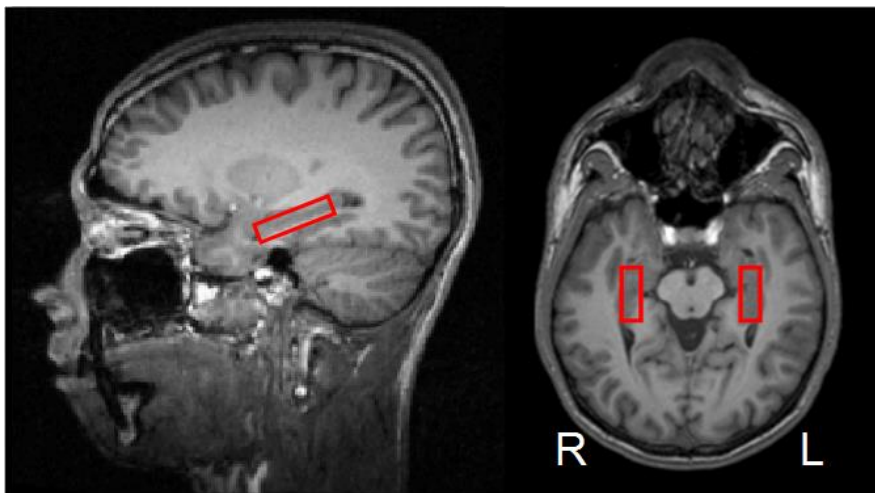


Abbildung 10: Lage der hippocampalen Voxel 9 und 10

Einflussfaktor: Graue Substanz-Anteil in Voxeln (Partialvolumeneffekte)

Unter Verwendung eines angepassten multivariaten ANOVA-Modells mit Interaktionsterm fanden sich weder Gruppenunterschiede (HC, UHR) des graue Substanz-Anteils (GM) in den Voxeln, noch fand sich eine Interaktion zwischen dem Effekt des Faktors Gruppe (HC, UHR) und dem der unabhängigen Variable GM-Anteil. Ein nennenswerter Bias zwischen Gruppenunterschieden von Metaboliten und GM-Anteil ist damit wenig wahrscheinlich und wurde daher im Verlauf nicht weiter betrachtet.

Einflussfaktor: Antipsychotische Medikation

Eine diesbezügliche Subgruppenanalyse („ja“, „nein“, „fraglich“) zeigte für die PDE-Konzentration im Voxel 5 einen signifikanten Einfluss. Jedoch fanden sich für diesen Voxel keine signifikanten Gruppenunterschiede für PDE, so dass ein potentieller Effekt der sporadischen antipsychotischen Medikation auch insgesamt nicht weiterverfolgt wurde.

Einflussfaktoren: Alter und Geschlecht

In den weiteren Co-Varianz- und Subgruppenanalysen ergaben sich keine signifikanten Einflüsse des Alters oder des Geschlechts auf die Metabolite.

5.2 UHR-Patienten vs. gesunde Kontrollen

Die nachfolgende Übersichtstabelle (Tabelle 7) zeigt die signifikanten Ergebnisse der initialen Vergleiche der Metabolit-Werte über die beiden Untersuchungsgruppen (UHR, HC) (Zusammenstellungen der Einzelergebnisse dieser und auch aller nachfolgenden Ergebnisse finden sich im Anhang). Diese Eingangstests waren Voraussetzung für weiterführende Untersuchungen speziellerer Fragestellungen in Bezug auf Metabolitenabweichungen im UHR-Stadium.

Tabelle 7: UHR-HC-Eingangstests: Signifikante Unterschiede der Metabolitenwerte über beide Gruppen mittels UNIANOVA bzw. KW-Test. Trendbefunde sind kursiv dargestellt.

V.	Region	NAA	Glx	PCr	ATP	PME	Pch	Peth	PDE	Gpch	Gpeth	mI
1	re DLPFC											
2	re DMPFC			<i>0,07</i>			0,01	0,02				
3	li DMPFC			0,04								
4	li DLPFC			0,01								
5	r. dor.ACC			0,03								
6	li dor.ACC			0,01								
7	re me.Thal.		0,045							0,02		

8	li me.Thal.	0,02								0,01		
9	re Hippoc.			0,01		0,002	0,04			0,02		
10	li Hippoc.		0,07							0,01		0,02

Nachfolgend sind nun die Ergebnisse der Eingangstest visualisiert (Einzelergebnisse finden sich wiederum im Anhang).

Tabelle 8: Visualisierung UHR-HC-Eingangstests: Die blauen Pfeile symbolisieren eine erhöhte, die grünen Pfeile eine verringerte Metaboliten-Konzentration bei UHR-Patienten verglichen mit HC. Rote Pfeile markieren Trend-Befunde ($0,05 < p < 0,075$).

V.	Region	NAA	Glx	PCr	ATP	PME	Pch	Peth	PDE	Gpch	Gpeth	mI
1	re DLPFC											
2	re DMPFC			↑			↓	↑				
3	li DMPFC			↑								
4	li DLPFC			↑								
5	re dor. ACC			↑								
6	li dors. ACC			↑								
7	re me. Thal.		↑							↓		
8	li me. Thal.	↓								↓		
9	re Hippoc.			↑		↓	↓			↓		
10	li Hippoc.		↓							↓		↑

Hauptbefunde:

Bei UHR-Patienten zeigt sich eine PCr-Erhöhung über mehrere frontale Hirnareale sowie den rechten Hippocampus. In Thalamus und Hippocampus von Risiko-Patienten findet sich eine Reduktion des PDE-Metaboliten Gpch.

5.3 Psychosenahe vs. psychoseferne UHR-Patienten vs. gesunde Kontrollen

Die standardisierte psychologische Evaluation der Risikoprobanden mittels CAARMS-Interview führte zu einer Einordnung in folgende Gruppen:

- transiente psychotische Symptome
- attenuierte psychotische Symptome
- erbliche Risikofaktoren
- erbliche Risikofaktoren und attenuierte psychotische Symptome.

Kein Patient wies gleichzeitig transiente psychotische Symptome und erbliche Risikofaktoren auf. Wie in 3.5 angeführt erfolgte die hypothesengeleitete Einteilung des UHR-Kollektivs in eine „psychosenahe“ und eine „psychoseferne“ Subgruppe. Die Tabellen 9 und 10 geben einen Überblick über die resultierenden Subgruppenzusammensetzungen.

Tabelle 9: Gruppenübersicht nach CAARMS-Einteilung, HC

		attenuierte psychotische Symptome	transiente psychotische Symptome	erbliche Risiko- faktoren	attenuierte psychotische Symptome und er- bliche Risikofak- toren	gesunde Kontrollen
Anzahl		50	5	8	6	61
Geschlecht	♀	22	1	1	4	28
	♂	28	4	7	2	33

Tabelle 10: Gruppenübersicht psychosenahe-psychosefern-HC

		Psychosenahe (PN)	Psychosefern (PF)	gesunde Kontrollen (HC)
Anzahl		61	8	61
Geschlecht	♀	27	1	28
	♂	34	7	33



















Wie eingangs wurden wieder UNIANOVA bzw. KW-Tests eingesetzt, um prinzipielle Unterschiede zwischen den Gruppen aufzudecken. Die Tabelle 11 stellt die Resultate dar.

Tabelle 11: PN-PF-HC-Eingangstests: Dargestellt sind die signifikanten Resultate der UNIANOVA bzw. des KW-Tests bzgl. variierender Metabolitenkonzentrationen zw. psychosenahen und psychosefernen Patienten sowie HC. Trendbefunde sind kursiv dargestellt.

Voxel	Region	NAA	Glx	PCr	PME	Peth	Pch	PDE	Gpch	mI
1	re DLPFC									
2	re DMPFC					<i>0,06</i>	0,03			
3	li DMPFC			<i>0,06</i>				<i>0,06</i>		
4	li DLPFC			0,03						
5	re dors. ACC			0,04						
6	li dors. ACC			0,01				0,02		
7	re me. Thal.			0,04		0,01			<i>0,06</i>	
8	li me. Thal.	0,03		0,048				<i>0,06</i>	0,03	0,046
9	re Hippoc.			0,03	0,01				<i>0,06</i>	
10	li Hippoc.		<i>0,07</i>						0,04	<i>0,06</i>

Die signifikanten Resultate wurden einer korrigierten post-hoc-Testung unterzogen. Die Tabelle 12 zeigt die signifikanten Ergebnisse. Dabei beziehen sich die Aussagen der Pfeile stets auf die erstgenannte Gruppe, d.h. ein blauer Pfeil für PCr im V4 in Tabellenteil „PN vs. HC“ symbolisiert eine erhöhte PCr-Konzentration im Voxel 4 von psychosenahen UHR-Patienten verglichen mit gesunden Kontrollen.

Tabelle 12: Visualisierung PN-PF-HC-post-hoc-Tests: Abgebildet sind die sign. Resultate der korrigierten post-hoc-Testungen bezüglich variierender Metabolit-Werte zwischen den UHR-Subgruppen „psychosenah, PN“ und „psychosefern, PF“ mit der Kontrollgruppe (HC) sowie untereinander. Die roten Pfeile symbolisieren Befunde auf Trendniveau.

V	Region	NAA	PCr	PME	Pch	Peth	Gpch	PCr	Peth	mI	PCr	Peth	PDE	mI
		PN vs. HC						PF vs. HC			PF vs. PN			
1	re DLPFC													
2	re DMPFC													
3	li DMPFC													
4	li DLPFC													
5	re d. ACC													
6	li d. ACC													
7	re m. Thal.													
8	li m. Thal.													
9	re Hipp.													
10	li Hipp.													

Hauptbefunde:

Im Vergleich der PN-Patienten mit HC zeigt sich eine PCr-Erhöhung über mehrere Hirnareale sowie eine verminderte Konzentration des PDE-Metaboliten Gpch im linken Thalamus und linkem Hippocampus.

Bei Betrachtung der PF-Patienten und HC zeigt sich bei Ersteren eine thalamische Erhöhung der PCr-Level.

Im Vergleich der UHR-Subgruppen untereinander zeigen sich in der Gruppe der genetischen Risiko-Patienten (PF) erhöhte Werte für mI, PDE und PCr sowie verminderte Werte für den PME-Metabolit Peth, jeweils in einzelnen Voxeln.

5.4 UHR-T-Patienten vs. UHR-NT-Patienten vs. gesunde Kontrollen

Ähnlich dem Herzinfarkt für die kardiologische Risikoforschung, so ist der Übergang in die akute, sich zeitlich nicht mehr selbst begrenzende Psychose der übereinstimmende Endpunkt der Risikoforschung im Bereich der psychotischen Störungen. Daher sind Merkmale der Patientengruppe mit tatsächlichem Übergang in die akute Psychose (UHR-T) von besonderem Interesse. Hierfür wurden die UHR-Patienten der Studie in regelmäßigen Abständen nachbeobachtet und von einem Psychiater oder Psychologen mittels CAARMS-Interview reevaluiert. Die Definition des Übergangs in die Psychose gründet auf den bereits in 2.8 angeführten Arbeiten. Die Nachbeobachtungszeit betrug in allen Fällen mindestens 12 Monate. Da einige der Risiko-Patienten für längere Zeit in der Poliklinik der Klinik für Psychiatrie der Universität Jena betreut wurden, war im Einzelfall die Nachbeobachtungszeit mitunter länger als 12 Monate. Insgesamt 5 UHR-Individuen waren für eine erneute Evaluation nicht kontaktierbar. Diese Fälle wurden hinsichtlich ihres Transitionsverlaufs als „unbekannt“ gewertet. Die Tabellen 13 und 14 zeigen die sich ergebenden Konstellationen. Patienten ohne Übergang in die akute Psychose werden als UHR-NT bezeichnet.

Tabelle 13: Subgruppierung der UHR-Population nach Transitionsverhalten und Geschlecht

	Transition (T)	keine Transition (NT)	unbekannt	Gesamt
Anzahl	11	53	5	69
Geschlecht ♀	2	25	1	28
♂	9	28	4	41

Tabelle 14: Transitionsverhalten der UHR-Subgruppen psychosenah (PN) bzw. psychosefern (PF)

	Transition (T)	keine Transition (NT)	Unbekannt	Gesamt
Psychosenah (PN)	11	48	2	61
♀	2	25	1	28
♂	9	23	1	33
Psychosefern (PF)	0	5	3	8
♀		1	0	1

♂		4	3	7
---	--	---	---	---









Die Transitionsrate betrug 15,9% in der Kohorte von allen 69 UHR-Patienten bzw. 17,2% nach Ausschluss der Patienten mit unbekanntem Transitionsverhalten. In der Subgruppe der psychosefernen Patienten wurden im Beobachtungszeitraum keine Transitionen verzeichnet. Die psychosenahen Patienten wiesen eine Transitionsrate von 18% bzw. 18,6% auf.

Mittels UNIANOVA bzw. Kruskal-Wallis-Test wurde zunächst im Drei-Gruppen-Vergleich (UHR-T vs. UHR-NT vs. HC) nach Unterschieden der Metaboliten-Werte gesucht. Die Tabelle 15 zeigt die signifikanten Resultate dieser Tests. In der anschließenden post-hoc-Testung fanden sich signifikante Zusammenhänge lediglich für den Vergleich von UHR-NT und HC. Diese werden in der Tabelle 16 visualisiert.

Tabelle 15: UHR-T-UHR-NT-HC-Eingangstests: Signifikante Metaboliten-Unterschiede in der UNIANOVA bzw. KW-Test zwischen UHR-T-Patienten, UHR-NT-Patienten und gesunden Kontrollen. Trendbefunde sind kursiv dargestellt. Glx, PDE und Gpeth bei fehlenden signifikanten Resultaten aus Gründen der Übersicht nicht mit abgebildet.

Voxel	Region	NAA	PCr	ATP	PME	Pch	Peth	Gpch	mI
1	re DLPFC								
2	re DMPFC					0,03	<i>0,06</i>		
3	li DMPFC		<i>0,07</i>						
4	li DLPFC		0,04						
5	re dors. ACC		<i>0,07</i>						
6	li dors. ACC		0,01						
7	re me. Thalamus			<i>0,06</i>				0,04	
8	li me. Thalamus	0,04						0,02	
9	re Hippoc.		0,03		0,01			<i>0,05</i>	
10	li Hippoc.						0,04	0,02	<i>0,06</i>

Tabelle 16: Visualisierung UHR-NT-HC-post-hoc-Tests: Dargestellt sind die signifikanten Resultate der post-hoc-Testung für UHR-NT-Patienten verglichen mit gesunden Kontrollen. Rote Pfeile symbolisieren Befunde auf Trend-Niveau.

		UHR-NT vs. HC										
Voxel	Region	PCr	PME	Pch	Peth	Gpch	mI					
1	re DLPFC											
2	re DMPFC											
3	li DMPFC											
4	li DLPFC											
5	re dors. ACC											
6	li dors. ACC											
7	re me. Thal.											
8	li me. Thal.											
9	re Hippoc.											
10	li Hippoc.											

Hauptbefunde:

Es finden sich weder signifikante Resultate bei vergleichender Betrachtung von UHR-T-Patienten und HC noch bei Betrachtung von UHR-NT- und UHR-T-Patienten.

Beim Vergleich von UHR-NT-Patienten und HC zeigen sich in Ersteren PCr-Elevationen frontal sowie Gpch-Reduktionen in Thalamus und Hippocampus.

6. Diskussion

6.1 Ergebnisse in der Gesamtgruppe der UHR-Patienten

In Übereinstimmung mit Vorbefunden anderer Arbeitsgruppen konnte in der Gesamtkohorte der UHR-Patienten eine signifikante NAA-Reduktion im linken mediodorsalen Thalamus (V8) gefunden werden. In einer Meta-Analyse von Brugger und Kollegen fanden zwei UHR-Studien Erwähnung, welche gleichfalls in dieser Lokalisation eine NAA-Reduktion aufzeigen konnten (Brugger et al. 2011). Auch Stone und Kollegen (2009) beschrieben in dem von Ihnen untersuchten UHR-Kollektiv linksthalamische NAA-Reduktionen. Zwei weitere Untersuchungen betrachteten klinisch gesunde Verwandte 1. Grades von Schizophrenen (d.h. nicht übereinstimmend mit den in dieser Studie verwendeten PACE-Kriterien für die genetische UHR-Gruppe) und konnten auch hier eine NAA-Reduktion im Thalamus feststellen (Yoo et al. 2009, Tandon et al. 2013). Für die vorliegende Arbeit hieße das, dass die NAA-Alteration im Thalamus u.a. die genetische Vulnerabilität in der Gesamtpopulation (insbesondere der Patienten der genetischen UHR-Gruppe) widerspiegelt.

Auf Basis der existierenden Literatur ist als Ursache einer NAA-Reduktion primär ein Untergang von Neuronen oder Dendriten bzw. eine Reduktion des neuronalen Stoffwechsels zu vermuten. Auch bei manifest an Schizophrenie Erkrankten konnte in der Vergangenheit bereits eine verminderte Zahl an Neuronen und Gliazellen im mediodorsalen Thalamus (Pakkenberg 1990) sowie eine Reduktion des thalamischen Stoffwechsels (Buchsbaum et al. 1996) gezeigt werden. In den Verwandten-Studien könnte die thalamische NAA-Reduktion Ausdruck einer genetisch vermittelten Vulnerabilität für die Entwicklung einer psychotischen Erkrankung sein. Wie bereits in 2.3 erwähnt, haben Verwandte 1. Grades von schizophrenen Patienten ein bis zu 15fach erhöhtes Erkrankungsrisiko (Tandon et al. 2012). Weiterhin besteht die Annahme, dass der Thalamus eine der ersten Hirnregionen darstellt, in welcher sich die Erkrankung manifestiert (Brugger et al. 2011, Plitman et al. 2014). Aufgrund der zahlreichen Projektionen des Thalamus in andere Hirnregionen wären somit die metabolischen und strukturellen (Folge-)Alterationen in funktionell assoziierten Regionen erklärbar. Der Thalamus fungiert als wichtiges Relais zwischen frontalem Kortex und den Basalganglien und ist u.a. essentiell zur Verarbeitung eingehender sensorischer Informationen sowie für die Gedächtnisleistung (Yoo et al. 2009). Folglich könnten thalamische Dysfunktionen kognitive Leistungseinbußen bedingen, wie sie auch bei schizophrenen Psychosen anzutreffen sind (Fusar-Poli et

al. 2012). Eine NAA-Reduktion aufgrund eines neuronalen Zelluntergangs oder eines Verlusts an Neuropil würde prinzipiell eine Volumenminderung des Thalamus vermuten lassen. Dies wird zumindest durch die Gruppenvergleiche des Anteils grauer Substanz in den Voxeln nicht bestätigt. Auch fand sich keine signifikante Interaktion zwischen den Gruppenunterschieden von NAA und etwaigen Unterschieden des graue Substanz-Anteils. Die Betrachtung ersetzt sicher nicht eine deutlich subtilere volumetrische Analyse, so dass in geringem Maße sog. Partialvolumeneffekte möglich sind. Bei manifest schizophren Erkrankten sind strukturelle Alterationen des Thalamus aus zahlreichen volumetrischen Studien bekannt (Plitman et al. 2014, van Erp et al. 2016). Diese Veränderungen zeigten sich mitunter bereits früh im Krankheitsverlauf, z.B. bei FEP-Patienten (Plitman et al. 2014). Für Risikopatienten existieren hingegen bislang wenig Befunde. Ähnlich den o.g. NAA-Befunden beschrieben Staal und Kollegen ein signifikant vermindertes Thalamus-Volumen bei nicht-erkrankten Geschwistern Schizophrener, Harrisberger und Mitarbeiter zeigten verminderte thalamische Volumina auch bei UHR-Patienten (Staal et al. 1998, Harrisberger et al. 2016).

In der Zusammenschau mit Befunden anderer Arbeitsgruppen sind die in dieser Studie gefundenen NAA-Reduktionen im Thalamus als Ausdruck von bereits im Risikostadium ablaufenden strukturellen Ab- und Umbauprozessen zu werten, die Teil der genetisch vermittelten Hirnentwicklungsstörung sein könnten und sich klinisch bereits über kognitive Funktionseinschränkungen offenbaren.

Hinsichtlich der Glx-Werte zeigte sich in den untersuchten Regionen eine signifikant erhöhte Glx-Konzentration im rechten mediodorsalen Thalamus in der UHR-Population sowie ein Trend hinsichtlich einer signifikant niedrigeren Konzentration im linken Hippocampus. Als möglicher Ursprungsort der erhöhten Glutamatwerte im rechten Thalamus kommen corticothalamische Neurone in Betracht, bei welchen aufgrund der bereits in 2.9.2 dargelegten NMDA-R-Hypofunktion eine Disinhibition angenommen werden kann (Schwartz et al. 2012). Eine gesteigerte glutamaterge Aktivität im Thalamus könnte aufgrund der bereits im vorherigen Abschnitt erläuterten zentralen Bedeutung dieser Hirnregion multiple negative Auswirkungen haben (Yoo et al. 2009, Fusar-Poli et al. 2012). Exzitotoxische Mechanismen (s. 2.9.2) könnten zudem zu strukturellen Schäden des Thalamus führen. Hier ist ein Zusammenhang zu der im vorherigen Abschnitt beschriebenen verminderten Konzentration des NAA denkbar, wenngleich entsprechende Veränderungen hier prinzipiell innerhalb derselben Hemisphäre zu erwarten gewesen wären. Die vorliegende Literatur ist hinsichtlich der Glutamat-

Befunde bei Risiko-Patienten heterogen. Merritt und Kollegen konnten in ihrer Meta-Analyse bei UHR-Patienten nur im medialen Frontalkortex erhöhte Glx-Werte feststellen, nicht jedoch im DLPFC, den Basalganglien, dem medialen Temporallappen oder dem Thalamus (Merritt et al 2016). In einem Review von Treen und Mitarbeitern fanden sich in fünf von elf referierten UHR-Studien gesteigerte Glx-Werte medial-frontal, im ACC, Ncl. caudatus und Thalamus, in zwei Studien verringerte Glutamat-Werte im Thalamus und in weiteren fünf Studien keine signifikanten Abweichung der Glutamat-Level (s. Treen et al. 2016). In den Studien ohne nachweisbare Alterationen wurden der mediale Frontallappen (Purdon et al. 2008), der medial PFC (Natsubori et al. 2014), der ACC, DLPFC und Thalamus (Yoo et al. 2009), der ACC, mediale Temporallappen und Thalamus (Valli et al. 2011) sowie das Striatum und der Thalamus analysiert (Keshavan et al. 2009).

Zusammenfassend existieren in der Literatur über Risiko-Patienten bereits Hinweise für eine alterierte glutamaterge Funktion. Die Ausprägung und Verteilung dieser Störung variiert jedoch deutlich. Die in dieser Arbeit nachgewiesene signifikante Erhöhung der Glutamat-Level im rechten mediodorsalen Thalamus steht in Übereinstimmung mit einem Teil der vorliegenden Studien. Auf Basis angeführter pathophysiologischer Überlegungen und in Kenntnis der häufig bei manifest psychotisch Erkrankten erhöhten Glutamat-Level wären prinzipiell auch in der hier untersuchten Risiko-Population weitere Glutamat-Elevationen erwartbar gewesen. Möglicherweise finden sich diese akzentuierter erst im unmittelbaren Vorfeld der psychotischen Transition, sind nur mit bestimmten Symptomkonstellationen assoziiert oder treten nur in einer Subgruppe von UHR-Patienten auf.

Bezüglich des EnergiezwischenSpeichers Phosphokreatin (PCr) fanden sich in der hier untersuchten UHR-Population signifikant gesteigerte Werte im linken dorsolateralen und linkem dorsomedialen PFC, im dorsalen ACC beider Hemisphären sowie im rechten Hippocampus. Weiterhin zeigte sich ein Trend für gesteigerte Werte im rechtsseitigen DMPFC. Für ATP fanden sich keine signifikanten Abweichungen.

In der vorliegenden Arbeit wurden in ähnlicher Weise wie bei manifest schizophren Erkrankten auch bei UHR-Patienten gesteigerte PCr-Werte gefunden. In Anlehnung an die Arbeiten von Ke und Kollegen (Ke et al. 2002) und umfangreiche Vorarbeiten der eigenen Arbeitsgruppe, wird dies hier im Sinne eines verminderten Energieverbrauchs (s.o.) oder -bedarfs interpretiert. In dieser Arbeit finden sich zu den auffälligen PCr-Erhöhungen keine korrespon-

dierenden ATP-Abweichungen. Dies könnte bedeuten, dass PCr hinsichtlich lokaler Störungen im Energieumsatz tatsächlich der sensitivere Parameter ist und dass die biologisch plausible Kopplung zwischen PCr und ATP in der experimentellen Situation weniger klar darstellbar ist als vielerorts erwartet. Während Effekte schizophrener Erkrankungen auf die Mitochondrienfunktion (d.h. den PCr-ATP-Pi Metabolismus) bekannt sind und dies begründen könnten (Konradi und Ongur 2017), wären aufgrund der Dreigipfligkeit des ATP-Peaks auch messmethodische Unsicherheiten denkbar. Andere Arbeitsgruppen vermuten, dass Kompensationsmechanismen im Sinne eines energetischen shifts zwischen verschiedenen Hirnregionen verhindern, dass die ATP-Konzentration am Ort der Störung unter ein Mindest-Level absinkt, d.h. PCr wie gezeigt verändert ist, ATP lokal aber nicht co-reagiert (Jensen et al. 2006).

Betrachtet man die von der PCr-Abweichung betroffenen Regionen in der vorliegend untersuchten UHR-Population, so imponierten gesteigerte PCr-Werte u.a. im PFC und ACC. Auf die volumetrischen Befunde im PFC als weitgehend konsistentes Ergebnis diverser Studien bei schizophrenen Psychosen und auch bei UHR-Patienten wurde bereits in 3.4 eingegangen. Im Zusammenhang mit den PCr-Befunden ist vor allem die vorbeschriebene verminderte Aktivierung bei Gedächtnis-assozierten Aufgaben erwähnenswert (Ganguli et al. 1997, Crespo-Faccaro et al. 1999, Riehmman et al. 2000, Hazlett et al. 2000, Morey et al. 2005, Smieskova et al. 2013). Der ACC, welches anatomisch auch zum PFC gerechnet wird, bildet den vorderen Teil des zwischen Corpus callosum und Sulcus cinguli gelegenen cingulären Cortex (Vogt 2003, Baiano et al 2007). Er verfügt über zahlreiche reziproke Projektionen zum PFC, zu limbischen Strukturen sowie zu weiteren Hirnarealen, welche in die Verarbeitung von Sinnesreizen und Emotionen involviert sind, wie z.B. den orbitofrontalen Cortex oder den Thalamus (Deahene et al. 2003, Baiano et al. 2007, Bersani et al. 2014). Zusammen mit diesen scheint der ACC Teil eines komplexen Netzwerkes zu sein, welches in zahlreiche kognitive Funktionen involviert ist, wie z.B. Soll-Ist Abgleich (Error-Monitoring), Problemlösung und Entscheidungsfindung, soziale Kompetenz, Aufmerksamkeit, Motivation und Gedächtnis (Amodio und Frith 2006, Smieskova et al. 2013, Bersani et al. 2014). Weiterhin fanden sich in dieser UHR-Population erhöhte PCr-Werte im rechten Hippocampus. In dem genannten Netzwerk aus PFC, ACC und limbischen Strukturen (Amodio und Frith 2006, Smieskova et al. 2013) würden Funktionsstörungen des Hippocampus mit vermindertem Energieverbrauch oder -bedarf vor allem Gedächtnisstörungen erwarten lassen. Bei Patienten mit klinisch manifesten schizophrenen Erkrankungen, aber auch bereits bei UHR-Patienten fanden sich tatsächlich Einschränkungen verschiedener dieser kognitiven Prozesse, u.a. des Gedächtnisses (visu-

elles Gedächtnis, Arbeitsgedächtnis, Wortgedächtnis), der Aufmerksamkeit sowie der sozialen Wahrnehmung, d.h. der Interpretation des Verhaltens der Mitmenschen und der Reaktion hierauf (Smieskova et al. 2013, Fusar-Poli et al. 2012). Betrachtet man wieder den maßgeblichen Endpunkt der Risikoforschung, die Transition in die akute Psychose, so waren in einer Meta-Analyse die verminderten Gedächtnisleistungen (visuelles Gedächtnis, Arbeitsgedächtnis, Wortgedächtnis) und Einschränkungen der Wort-Produktion (z.B.: „Nenne in 30 sec möglichst viele Tiere!“, „Nenne in 30 sec möglichst viele Wörter, die mit „K“ beginnen!“) mit der späteren Transition assoziiert (Fusar-Poli et al. 2012).

In Bezug auf Alterationen des ACC bei schizophrenen Psychosen ist auch die sonstige Forschungsliteratur ergiebig. Es werden in dieser Region berichtet: eine verminderte Dichte von Neuropil in postmortalen Gehirnen (Keshavan et al. 1994), eine reduzierte Aktivierung bei funktionsbildgebenden Studien unter Verwendung spezieller Aufgaben (s.o.) (Deahene et al. 2003, Morey et al. 2005, Bersani et al. 2014) sowie strukturelle Anomalien in volumetrischen Untersuchungen (Baiano et al. 2007, Smieskova et al. 2013, Bersani et al. 2014). Teilweise waren diese Auffälligkeiten auch bei UHR-Patienten bereits nachweisbar (Pantelis et al. 2003, Borgwardt et al. 2007, Fornito et al. 2008, Smieskova et al. 2013, Bersani et al. 2014).

Zusammenfassend lassen die erhöhten PCr-Werte im präfrontalen und anterioren cingulären Kortex sowie Hippocampus auf einen verminderten Energieumsatz und damit eine Hypofunktion in assoziierten Netzwerken schließen. Störungen von kognitiven Prozessen, sozialer Interaktion, innerer Emotions- und Antriebsregulation und diversen semantischen und Gedächtnisfunktionen wären eine denkbare Folge. Da entsprechend differenzierte neuropsychologische Tests bei dieser Studie nicht mitgeführt wurden, kann eine Beeinträchtigung dieser Funktionen in der vorliegenden UHR-Population nur vermutet werden. Insgesamt stehen die in dieser Arbeit festgestellten Alterationen der PCr-Konzentration ihrer Lokalisation und Ausprägung nach in Übereinkunft mit einem Großteil der Studien über PCr-Veränderungen bei manifest schizophrenen Erkrankungen. Sie verorten den Beginn diese Veränderungen damit zeitlich in eine frühe, präakute Risikophase der psychotischen Erkrankungen.

Die Befunde zu Phospholipidmetaboliten reflektieren lokale strukturbiochemische Gegebenheiten und stehen damit in Bezug zu den bereits geschilderten Strukturabweichungen bei UHR- und manifest psychotischen Patienten. Im vorliegenden UHR-Kollektiv fanden sich verminderte Phospholipid-Synthesebausteine (PME) im rechten Hippocampus, sowie reduzierte Werte des PME-Einzelmetaboliten Pch im rechten DMPFC und rechtem Hippocampus

sowie gesteigerte Werte des PME-Einzelmetaboliten Peth im rechten DMPFC. Bezüglich der PDE fanden sich signifikant verringerte Level des PDE-Metaboliten Gpch im Thalamus und Hippocampus beider Seiten.

Die Datenlage bezüglich PME- und PDE-Alterationen bei UHR-Patienten ist im Gegensatz zu der bei manifest erkrankten Schizophrenen wesentlich weniger umfangreich. Keshavan und Kollegen beschrieben erniedrigte PME-Level sowie erhöhte broad-PDE-Werte im PFC von Geschwistern schizophrener Patienten, welche selbst an nicht-psychotischen Erkrankungen wie somatoformen Störungen oder Anpassungsstörungen erkrankt waren (Keshavan et al. 2003). Die Arbeitsgruppen von Klemm und Rzanny fanden bei der Untersuchung von gesunden Geschwistern und Nachkommen schizophrener Patienten zwar keine Veränderung der PME, dafür eine Erhöhung des PDE-Signals im DLPFC (Klemm et al. 2001, Rzanny et al. 2003). Es ist zu beachten, dass die Individuen dieser drei Studien bei Anwendung der CAARMS-Kriterien nicht als UHR-Patienten zugeordnet worden wären, da sie zwar genetische Risiko-Faktoren aufwiesen, aber keine aktuellen Einschränkungen im Funktionsniveau (wie in den PACE-Kriterien gefordert).

Die in dieser Arbeit auffällige Reduktion des Gesamt-PME-Peaks im rechten Hippocampus und der Pch-Komponente an gleicher Stelle sowie im rechten DMPFC steht damit den Studienergebnissen bei Ersterkrankten bzw. chronischen schizophrenen Patienten näher als den bisherigen Befunden bei Risiko-Populationen. Im Kontext der Membran-Phospholipid-Hypothese lassen sich die PME-Reduktionen zum einen mit einer verminderten Synthese von Phospholipid-Vorstufen (hier offenbar insbesondere Pch) erklären, andererseits mit einem gesteigerten Verbrauch, z.B. durch physiologisch gesteigerte Ab- und Umbauprozesse in der Hirnentwicklungsphase des Prunings (späte Adoleszenz) oder kompensatorischen Prozessen bei bereits krankheitsbedingt gesteigerter Abbaurate (Keshavan et al. 2000). Da Pruning-Prozesse insbesondere für den PFC beschrieben sind, könnten zum Beispiel die vorliegend erhobenen Pch-Befunde im rechten DMPFC hiermit in Zusammenhang stehen (s. auch 2.9.3). Auch sind Neuropil-Verluste im PFC nachweislich akzentuiert (Selemon et al. 1998) und könnten mithin einen gesteigerten PME-Bedarf begründen. Die im DMPFC weiterhin beobachtete Erhöhung des Peth könnte dann Ausdruck von Kompensationsmechanismen im Rahmen des lokalen Strukturmetabolismus sein. Auf die Bedeutung des Hippocampus wurde bereits eingegangen. Es ist zu vermuten, dass eine hier lokalisierte Störung der Membran-Synthese ebenfalls Ausdruck der bereits aus dem PCr-Befund (s.o.) geschlossenen Dysfunktionen hippocampaler Neurone ist, mit konsekutiven Einbußen v.a. kognitiver Funktionen.

Wie bereits angeführt fanden sich in früheren Studien bei schizophrenen Patienten und UHR-Patienten in der Mehrzahl der Untersuchungen erhöhte PDE-Werte. Verminderte PDE-Werte wurden seltener beschrieben. Wie bereits in 3.3 erwähnt, rekrutieren sich die Spektralsignale der PDE aus einem mobilen Pool von Metaboliten, zu dem auch die untersuchten Phospholipidvorstufen Gpch und Gpeth gehören (sog. Free-PDE) und aus einem weniger beweglichen Pool (sog. Broad-PDE). Für deren getrennte Betrachtung sind spezielle messtechnische Kautelen bzw. hohe Feldstärken vonnöten. Da diese in früheren Arbeiten nicht allorts verfügbar waren, könnten die früher beschriebenen PDE-Erhöhungen möglicherweise primär auf Erhöhungen der broad-PDE-Komponente zurückzuführen sein (Potwarka et al. 1999a,b, Smesny et al. 2007). Als mögliche Ursache erhöhter broad-PDE-Werte wird u.a. eine gesteigerte synaptische Aktivität angeführt (Keshavan et al. 2003, Stanley 2002). Wie bereits in 3.3 dargelegt, sind aufgrund der in dieser Arbeit verwendeten hohen Feldstärke von 3T und der damit einhergehenden schnelleren Relaxationszeit die PDE-Spektralsignale nahezu vollständig auf die sog. Free-PDE zurückzuführen. Verminderte PDE im Thalamus und Hippocampus wurden bislang nur aus der eigenen Arbeitsgruppe bei einer anderen, mit der hier untersuchten Population nicht überlappenden Gruppe von unbehandelten schizophrenen Patienten berichtet (Smesny et al. 2007). Die Autoren postulierten bereits dort, dass eine frontothalamische Dysfunktion bei schizophrener Erstmanifestation von Veränderungen im Phospholipid-metabolismus in diesen Hirnregionen begleitet wird (Smesny et al. 2007).

Auf die Bedeutung des Thalamus für schizophrene Psychosen sowie entsprechende pathologische Befunde wurde im Laufe dieser Diskussion bereits eingegangen. Ebenso gilt der Hippocampus als Schlüsselregion für die Ausprägung psychotischer (bisher mehrheitlich schizophrener) Erkrankungen. Verschiedene Studien konnten strukturelle Anomalien und Alterationen der synaptischen Konnektivität zeigen, sowohl bei schizophrenen Patienten als auch bereits für UHR-Patienten (Harrison 2004, Aiello et al. 2012, Ganzola et al. 2014).

Die hier gezeigte Verminderung von Metaboliten des Membranabbaus im Thalamus und Hippocampus von UHR-Patienten könnte auf verminderte physiologische Ab- und Umbauaktivität im Sinne verminderter Netzwerkplastizität hindeuten. Die Annahme einer neuronalen Hypofunktion begleitet von einem netzwerkbezogenen Hypometabolismus würde auch durch die bereits beschriebene NAA-Reduktion im linken mediodorsalen Thalamus und die PCr-Erhöhung im rechten Hippocampus unterstützt werden.

Insgesamt bestätigt sich die als Hypothese formulierte Störungen des Phospholipid-Turnovers bei UHR-Patienten.

Die Erhebung von myo-Inositol (mI)-Daten bei UHR-Patienten gehört ganz sicher zum explorativen Teil der Arbeit. Es findet sich in der UHR-Gesamtgruppe eine signifikante Erhöhung von mI im linken Hippocampus. Hinsichtlich mI existieren im Bereich der Risikoforschung für psychotische Störungen nach aktueller Recherche fast keine Vorarbeiten. Bezogen auf manifest schizophren erkrankte Patienten referiert ein Review von Kim und Mitarbeitern fünf Studien an schizophrenen Patienten, wobei nur in einer Arbeit an einem gemischten Kollektiv aus akut erkrankten und medizierten chronisch schizophren Erkrankten mI-Alterationen (erhöht in der linken parietalen weißen Substanz) beschrieben worden, wohingegen sich in den anderen Untersuchungen keine signifikanten Abweichungen ergaben (Kim et al. 2005). Die Arbeitsgruppe um Plitman beschrieb bei NL-naiven FEP-Patienten signifikant erhöhtes mI im assoziativen Striatum sowie eine positive Korrelation mit dem gleichfalls erhöhten Glutamat (Plitman et al. 2016). Die Autoren nahmen eine astrozytäre Dysfunktion als Ursache der gesteigerten mI-Werte an und interpretierten diese mit Blick auf das Astrozyten-abhängige Glutamat-Recycling (s. 3.2) wiederum als Grund der lokal erhöhten Glutamat-Werte (Plitman et al. 2016). Die astrozytäre Dysfunktion könnte sich als Störung der energieabhängigen (s.o.) Glutamat-Aufnahme äußern oder auch als Überproduktion von Kynurensäure, einem endogenen NMDA-R-Antagonisten (Plitman et al. 2016). Die letztgenannte Annahme bietet eine Verknüpfung zwischen den postulierten Störungen des Glia-Zell-Systems und dem NMDA-R-Hypofunktions-Modell. So könnte eine astrozytäre Dysfunktion mit vermehrter Kynurensäure-Ausschüttung zu einer NMDA-R-Hypofunktion und den weiter oben berichteten Folgeeffekten führen (s. 2.9.2). Tatsächlich konnten Plitman und Kollegen bei schizophrenen Patienten eine erhöhte Konzentration von Kynurensäure meta-analytisch nachweisen (Plitman et al. 2017). Folgt man diesem Zusammenhang, so wären in der vorliegenden UHR-Population mit der mI-Erhöhung im linken Hippocampus auch gesteigerte Glutamat-Werte in gleicher Lokalisation zu erwarten gewesen. Dies war jedoch nicht der Fall. Es ist denkbar, dass erst ab Erreichen eines gewissen Ausmaßes der astrozytären Dysfunktion (z.B. bei Glutamat-Transport oder Kynurensäure-Ausschüttung) die Pathomechanismen getriggert werden, welche dann zu einer gesteigerten Bereitstellung und Ausschüttung von Glutamat und entsprechenden klinischen Symptomen und Folgeprozessen (Hyperexzitabilität und Neurotoxizität) führen.

Neben einer astrozytären Dysfunktion könnte auch eine gesteigerte Zahl von Glia-Zellen (sog. „milde Gliose“) eine Ursache der nachgewiesenen mI-Elevation sein. Diese kann z.B. im

Rahmen neuroinflammatorischer Prozesse auftreten (Chang et al. 2013). Während früher die Existenz einer Gliose im Zusammenhang mit schizophrenen Erkrankungen vorwiegend negiert wurde (Harrison 1999), so wird in rezenter Literatur auf die zunehmende Evidenz zugunsten einer entsprechenden Mikroglia-Aktivierung verwiesen (Najjar und Pearlman 2015). Post-Mortem Untersuchungen bezüglich mI erbrachten widersprüchliche Resultate. Eine Studie beschrieb eine mI-Erhöhung auf Trend-Level (Omori et al. 1997), eine andere eine mI-Reduktion (Shimon et al. 1998). Ausgehend von der Funktion des mI als relevantes zerebrales Osmolyt könnten gesteigerte mI-Werte auch unspezifischer Ausdruck einer lokalen Störung osmotischer Prozesse (s.a. 3.2) sein.

Insgesamt stellt das Resultat lokal gesteigerter mI-Werte im linken Hippocampus von UHR-Patienten einen in der Literatur neuen Befund dar und bedarf daher der unabhängigen Replikation. Als Hintergrund könnte mit aktuellem Kenntnisstand eine astrozytäre Dysfunktion, eine Mikroglia-Aktivierung oder eine sonstig entstehende Störung osmotischer Prozesse angenommen werden, möglicherweise assoziiert mit den weiter oben referierten Alterationen im Glutamat und Energiestoffwechsel.

6.2 Psychosenahe (PN) und psychoseferne (PF) UHR-Patienten und gesunde Kontrollen

Mit der Aufteilung der UHR-Gruppe in "psychosenahe" und "psychoseferne" (s. 3.5) Patienten sollte die vermutete Dynamik der Metabolitabweichungen im Vorfeld einer akuten Psychose untersucht werden. Tatsächlich fand sich bei psychosenahen UHR-Patienten eine NAA-Reduktion im linken Thalamus, gesteigerte Werte für PCr im linken DLPFC, im beidseitigen dorsalen ACC (rechts auf Trend-Niveau) und im rechten Hippocampus. Bezüglich der Phospholipidmetabolite konnten auch bei UHR-PN-Patienten verminderte PME-Werte im rechten Hippocampus, verminderte Pch-Werte im rechten DMPFC und ein Trend-Befund hinsichtlich erhöhter Peth-Werte an gleicher Stelle nachgewiesen werden. Zudem finden sich erneut verminderte Gpch-Level in Thalamus und Hippocampus, nunmehr jedoch ausschließlich in der linken Hemisphäre. Ein Großteil der bereits aus der Betrachtung der gesamten UHR-Population bekannten Befunde findet sich damit auch bei UHR-PN Patienten wieder, was einerseits die bisherige Argumentation in der Diskussion bestärkt, andererseits aber auch wenig verwundert, da die PN-Subgruppe fast der gesamten UHR-Gruppe entspricht. Die verminderten PDE-Einzelmetabolite (Gpch) stellen in der diesbezüglichen Literatur einen Erstbefund dar. Wie schon im vorherigen Gliederungspunkt ausgeführt, so deuten die in den UHR-PN-Patienten nachweisbaren Alterationen der PME und PDE auf einen gestörten Membran-Turnover hin,

welcher im Kontext mit den teilweise begleitenden Auffälligkeiten von NAA und PCr auf eine strukturelle und funktionelle neuronale Netzwerkstörung hindeutet.

In der psychosefernen UHR-Patientengruppe waren PCr-Werte im mediodorsalen Thalamus beidseits erhöht (links auf Trend-Niveau), während die Werte des PME-Metaboliten Peth im rechten Thalamus vermindert waren. Die Werte für mI waren im linken mediodorsalen Thalamus tendenziell erhöht. Diese Ergebnisse heben erneut den Thalamus als Region für neurochemische Veränderungen bei UHR-Patienten hervor.

Auch aus dem Vergleich der PN- und PF-UHR-Gruppe zeigt sich, dass gesteigerte Werte für PCr und mI und verminderte Werte für PME-Metabolite (Peth) im mediodorsalen Thalamus eher im Verlauf der UHR-Phase konstant nachweisbar sind und damit Trait-Eigenschaften besitzen könnten. Die signifikante Erhöhung der PDE-Konzentration im linken dorsalen ACC von psychosefernen Risikopatienten verglichen mit psychosenahen Patienten deutet auf einen erhöhten lokalen Membranabbau hin. Die Interpretation der mI-Elevation im linken mediodorsalen Thalamus von psychosefernen UHR-Patienten erlangt durch die anatomische Komposition dieses Voxels einen neuen Blickwinkel. Da der betreffende Voxel zu fast 25% aus weißer Substanz (WM) besteht (s. Tabelle 6), können die hier auffälligen mI-Elevationen neben den im vorherigen Gliederungspunkt beschriebenen Aspekten auch auf Alterationen der weißen Faserbahnen zurückzuführen sein. Beeinträchtigungen der Integrität der WM werden seit Langem als ein weiterer wichtiger Baustein der Pathogenese psychotischer Erkrankungen angesehen. Als mögliche Folgen werden Störungen der strukturellen und funktionellen inter- und intrahemisphärischen Konnektivität diskutiert, welche insbesondere die kognitiven Krankheits-symptome erklären sollen. Entsprechende Überlegungen firmieren unter dem Terminus der Dyskonnektivitätshypothese (Najjar und Pearlman 2015, Tamnes und Agartz 2016) und werden durch Ergebnisse aus anderen Forschungszweigen, insbesondere aus histologischen Untersuchungen und DTI-Messungen, unterstützt (Brambilla und Tansella 2007, Hoistad et al. 2009, Luck et al. 2011).

Auch andere Studien konnten Unterschiede zwischen einzelnen UHR-Subgruppen aufzeigen. Smieskova und Kollegen konstatierten in Ihrem Review über Unterschiede zwischen der klinischen (abgeschwächte psychotische Symptome und BLIPS) und genetischen UHR-Gruppe, dass es in beiden Gruppen sowohl strukturelle als auch funktionelle Auffälligkeiten in fronta-

len, temporalen und cingulären Hirnregionen gibt, welche innerhalb des klinischen UHR-Kollektivs betont waren und hier noch weitere Hirnregionen (z.B. insulär) umfassten (Smieskova et al. 2013). Wood und Kollegen entdeckten im Vergleich ihres Studienkollektivs aus UHR-Patienten mit und ohne genetischer Risiko-Komponente gesteigerte ACC- und Hippocampus-Volumina in der klinischen UHR-Gruppe mit genetischer Komponente (Wood et al. 2005). In einer anderen Untersuchung aus der eigenen Arbeitsgruppe wurden strukturelle Alterationen bei UHR-Subgruppen berichtet mit Volumenreduktionen anterior frontal, hippocampal und striatal in der genetischen UHR-Gruppe und medial temporal in der klinischen (abgeschwächte Positivsymptome) UHR-Gruppe (Nenadic et al. 2015). In einer Meta-Analyse von Palaniyappan und Mitarbeitern zeigten sich gleichfalls deutlich varrierende Reduktionen der grauen Substanz im Vergleich des genetischen Risiko-Kollektivs mit gesunden Kontrollen auf der einen Seite und im Vergleich mit Schizophrenen auf der anderen Seite (Palaniyappan et al. 2012).

Insgesamt fällt auf, dass in den strukturbildgebenden Untersuchungen der frontale Kortex, ACC und temporale Hirnregionen incl. Hippocampus benannt werden, der Thalamus aber kaum Erwähnung findet. In diesem Punkt weichen die vorliegenden Ergebnisse nun deutlich von Vorbefunden ab.

Insgesamt sind die Resultate der Subgruppen-Analyse mit Zurückhaltung zu interpretieren, da sie auf geringen Fallzahlen von nur acht Individuen in der genetischen UHR-Gruppe basieren. Auch wenn das untersuchte Kollektiv insgesamt repräsentativ für die sonstige UHR-Forschung ist, in welcher ebenso nur ca. 5%-14% der Fälle genetisch bedingt sind (Fusar-Poli et al. 2016b; s. 1.8), im Vergleich mit 11,6% in dieser Arbeit, so wird durch die niedrige statistische Power die Aussagekraft der Resultate deutlich reduziert. Vorarbeiten zu Risikopopulationen haben in der Mehrzahl rein genetisch definierte Risiko-Kollektiv untersucht. Die in dieser Arbeit angewendeten Kriterien verlangen zusätzlich zu der genetischen Risiko-Konstellation außerdem einen Abfall des GAF-Scores, d.h. eine Einschränkung im sozialen Funktionsniveau (s. Anhang für GAF). Die Aussagen vorliegender Studien zu spezifischen Abweichungen in UHR-Subgruppen sind daher für die Interpretation der eigenen Ergebnisse nur bedingt hilfreich und werden daher hier nicht weiter referiert.

6.3 Transitionsrate und Vergleich der Metabolite zwischen UHR-T- und UHR-NT-Patienten und gesunden Kontrollen

Die Transitionsrate ist der am stärksten gewichtete Zielparameter der Risikoforschung bei Psychosen. Die Transitionsrate des UHR-Gesamtkollektivs ($n=64$) betrug ca. 17%. Diese liegt innerhalb des in den meisten Meta-Analysen angegebenen Bereichs von 14-36% (s. 2.8). Bei der Betrachtung der Transition wurden die UHR-Patienten mit "unklarem" Transitionsverhalten aus der Betrachtung ausgenommen. Diese standen für die Verlaufskontrolle nicht mehr zur Verfügung bzw. reagierten nicht auf eine Kontaktaufnahme. Die jeweiligen Gründe hierfür ließen sich nicht im Einzelnen in Erfahrung bringen. Bezüglich der in dieser Arbeit angewandten Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten wurde der Definition der Transition entsprechend der PACE-Kriterien gefolgt (Yung et al. 2003) orientiert. In anderen Arbeiten betrug die Nachbeobachtungszeit mitunter 2 bis 2,5 Jahre. Der Großteil der Transitionen findet innerhalb von zwei Jahren nach erstmaliger Hilfesuche statt (Simon et al. 2013, Fusar-Poli et al. 2016a). Es erscheint daher möglich, dass bei längerer Nachbeobachtungszeit die Transitionsrate höher gewesen wäre.

Die Transitionsrate im männlichen Untersuchungskollektiv betrug 24,3%, im weiblichen 7,4%. Dieser Unterschied der Konversionsraten steht angesichts des Alters der hier untersuchten Population ($26,2 \pm 6,2$) nicht im Widerspruch zu anderen Untersuchungen, welche keine entsprechenden Abweichungen zeigen konnten (Barajas et al. 2015), da bei Frauen die erste Psychose im Mittel Jahre später zum Ausbruch kommt (Hafner et al. 1998, Tandon et al. 2009; s. 1.6).

Bezogen auf die UHR-Subgruppen betrug die Transitionrate in der UHR-PN Gruppe 18% (11 von 61), in der UHR-PF Gruppe 0%. Dabei ist zu beachten, dass das Transitionsverhalten auch von drei Individuen der UHR-PF Gruppe unbekannt blieb. Die ohnehin durch die kleine Gruppengröße ($n=8$) eingeschränkte Aussagekraft der UHR-PF Gruppe wird somit im Hinblick auf das Transitionsverhalten noch weiter vermindert. Gerade für die genetische Risikogruppe werden längere Intervalle bis zur Transition angegeben (Fusar-Poli et al. 2016b), u.a. deshalb wurde diese Gruppe in der vorliegenden Studie als „psychosefern“ definiert. Entsprechend wären gerade für die UHR-PF Gruppe ein längerer Follow-up Zeitraum und auch eine stärkere Subgruppengröße notwendig gewesen, um hier auch Transitionverläufe aufzudecken. Zudem waren vier Individuen der UHR-PF Gruppe > 35 Jahre alt, was die Konversionswahrscheinlichkeit nochmals vermindert, da eine Transition meist in die Lebensphase der Adoleszenz oder des jungen Erwachsenenalters fällt (Tandon et al. 2009).

Die Analyse der hier untersuchten UHR-Population bezüglich des Einflusses einer bevorstehenden Transition auf die Metabolit-Werte anhand von Subgruppenanalysen ergab im Vergleich zu gesunden Personen ausschließlich Abweichungen bei UHR-non-transition (NT) Patienten. Diese zeigten eine erhöhte PCr-Konzentration im linken dorsalen ACC und linkem DLPFC (Trend). Weiterhin finden sich reduzierte PME im rechten Hippocampus bzw. PME-Metabolite (Pch) im rechten DMPFC sowie eine Peth-Erhöhung auf Trend-Niveau gleichfalls im rechten DMPFC. Reduzierte PDE-Metabolite (Gpch) finden sich bds. im Thalamus sowie im linken Hippocampus. Es findet sich ein Trend hinsichtlich erhöhter mI-Level im linken Hippocampus. Diese Alterationen gleichen den für das psychosenahe Untersuchungskollektiv (UHR-PN) bereits dargestellten Befunden. Diese Übereinstimmung kann auch erwartet werden, da beide Subgruppen (UHR-PN und UHR-NT) mit 48 Individuen überlappen und gleichzeitig die größte Subgruppe darstellen.

Nach Sichtung der Literatur betrachteten bislang nur wenige spektroskopische Studien den Unterschied zwischen UHR-NT- und UHR-T Patienten. In einer Untersuchung von Fuente-Sandoval und Kollegen fanden sich in UHR-T Patienten höhere Glutamat-Konzentrationen im assoziativen Striatum im Vergleich sowohl zu UHR-NT Patienten als auch gesunden Kontrollen (Fuente-Sandoval et al. 2013a). In anderen Hirnregionen, wie dem DLPFC, dem medialen Temporallappen und dem Hippocampus konnten keine Assoziation zwischen Glutamat-Werten und Transitionsrate aufgedeckt werden (Wood et al. 2003 und 2010). Jessen und Mitarbeiter beschrieben eine verringerte NAA/Cho-Ratio im ACC von UHR-T Patienten verglichen mit dem NT-Kollektiv (Jessen et al. 2006), was auf eine lokale Zunahme der weiter oben diskutierten neuronalen Funktionsstörung (NAA-Reduktion) im Vorfeld der Transition hindeuten würde. Bezüglich volumetrischer Unterschiede fand sich in einer Meta-Analyse eine Reduktion grauer Substanz präfrontal, cingulär, sowie insulär und cerebellär (Smieskova et al. 2010), was die Annahme einer im Vorfeld der Transition zunehmenden neuronalen Dysfunktion unterstützt. Außerdem zeigte sich in dieser Meta-Analyse bei UHR-T Patienten ein insgesamt größeres Gesamt-Hirn-Volumen verglichen mit UHR-NT Patienten, welches die Autoren u.a. auf eine Schwellung des Gewebes bzw. eine veränderte Komposition der Myelinscheiden zurückführen (Smieskova et al. 2010), also Alterationen auch der weißen Hirnsubstanz. Prinzipiell stehen die Befunde dieser Arbeit in der UHR-Gesamtpopulation bzw. in UHR-PN-Patienten diesen Schlussfolgerungen nicht entgegen.

Da in dieser Arbeit aus den bereits genannten Gründen weder signifikante Unterschiede zwischen UHR-T- und UHR-NT Patienten noch zwischen UHR-T Patienten und gesunden Kontrollen gefunden werden konnten, kann die diesbezüglich in 3.5 geäußerte Hypothese anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht bestätigt werden. Auch wenn das untersuchte Kollektiv mit einer Konversionsrate von ca. 17% repräsentativ für die UHR-Forschung ist, so ist eine Gruppe von insgesamt 11 UHR-T Patienten anzunehmenderweise zu klein, um subtile Metabolit-Alterationen aufzudecken.

6.4. Spezifität der Befunde

Wenn UHR-Patienten, die innerhalb eines Jahres keine Transition erleben, dennoch in der eigenen wie auch in anderen Untersuchungen deutliche und auch z.T. übereinstimmende Metabolitabweichungen zeigen, so stellt sich zwangsläufig die Frage, welche Pathologie hiermit zum Ausdruck kommt. Bereits diskutiert wurde die Möglichkeit, dass die Alterationen Korrelat eines prinzipiell erhöhten (genetisch bedingten) Psychoserisikos darstellen könnten oder eines sehr frühen Stadiums des (sehr viel später) zur akuten Psychose führenden pathologischen Prozesses.

Vieles spricht aber auch dafür, dass die berichteten Veränderungen Teil einer Pathologie sind, die zu anderen, d.h. nicht psychotischen, psychischen Erkrankungen führt. Immerhin ergaben sich (bereits) nach 12-monatiger Nachbeobachtungszeit für fast alle UHR-NT Patienten andere ICD-10 Diagnosen der F-Gruppe. Lediglich 1 Patient erwies sich nach 12 Monaten als völlig asymptomatisch und damit ohne diagnostizierbar relevante psychische Beeinträchtigung, einem weiteren Patienten wurde ein burn-out (entsprechend ICD Z73) attestiert. Bei 12 Patienten waren nach 1 Jahr weiterhin UHR-Kriterien erfüllt bzw. wurde das Vorliegen einer schizotypen Störung (F21) diagnostiziert. Die meisten (n=35) Verläufe in der UHR-NT Gruppe mündeten in die Verlaufsdiagnose einer rezidivierenden depressiven Störung (ICD F33). Ebenfalls sehr häufig (n=30) wurde die Diagnose einer Persönlichkeitsstörung gestellt (ICD F60, F61), wobei Depressionen und Persönlichkeitsstörungen auch gemeinsam auftraten. Insgesamt bestätigen diese Verläufe, dass der über die PACE-Kriterien definierte Pool an UHR-Individuen, und hierunter insbesondere die Gruppe der UHR-NT Patienten, sehr heterogen ist. Die sich hieraus ergebenden Limitationen hinsichtlich sinkender Transitionsraten wurden in der Einleitung bereits angesprochen, Ausgehend von den klinischen Verlaufsinformationen ist konsequenterweise die Frage zu stellen, inwieweit die dargestellten Alterationen

überhaupt Teil einer zur Psychose führenden Psychopathologie sind. Die auffälligen Assoziationen zu Befunden bei manifest schizophren Erkrankten deuten zwar unverkennbar darauf hin. Dennoch könnten die berichteten Alterationen auch Ausdruck eines erhöhten Risikos sein, an Depressionen oder Persönlichkeitsstörungen zu erkranken. Von einigen der mittels MRS detektierbaren Metaboliten ist zumindest bekannt, dass ihre Konzentrationsänderungen nicht nur im Rahmen der Schizophrenie, sondern auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen auftreten, dies gilt z.B. für PME und PDE (Keshavan et al. 2000). Die Frage der Spezifität bleibt in der aktuellen Literatur zur MR-Spektroskopie bei UHR-Patienten weitgehend unberührt. Das bei 12 Patienten weiterhin UHR-Kriterien erfüllt waren bzw. eine schizotype Störung bestand, lässt zumindest annehmen, dass im Falle einer längeren Nachbeobachtungszeit noch weitere Transitionen beobachtbar gewesen wären, was die Spezifität der berichteten Befunde für psychotische Störungen stärken würde.

Führt man diese Betrachtung weiter, so wäre es sehr wichtig, die Risikokriterien für psychotische Störungen (wie z.B. die PACE-Kriterien) von den ebenfalls inzwischen verfügbaren Risikokriterien für depressive oder bipolare Störungen abzugrenzen bzw. Patienten mit Persönlichkeitsstörungen (die ebenfalls psychotische Episoden erleben können) gesondert zu betrachten. Größer angelegte Studien könnten dann Subgruppen mit unterschiedlichem Risikoprofil betrachten und die tatsächlich in die Psychose führenden Risikomarker besser eingrenzen. Hier liegt klar der Entwicklungsauftrag dieser Forschung.

7. Limitationen

In dieser Arbeit wurden 69 Risiko-Patienten und 61 gesunde Kontrollen untersucht. Für Subgruppenanalysen wurde die Risiko-Population weiter aufgeteilt, wodurch sich zum Teil sehr geringe Subgruppen-Größen von z.B. acht UHR-PF-Patienten bzw. elf UHR-T-Patienten ergaben. In solchen Fällen ist die Belastbarkeit statistischer Methoden nur gering und dient mehr deskriptiven Zwecken. Die Interpretation der Resultate der Subgruppen-Analysen ist daher mit Zurückhaltung erfolgt. Für die Replikation wären größere Subgruppen, d.h. auch des stets kleineren Anteils an genetischen Risiko-Patienten (UHR-PF) bzw. der Gruppe mit Transition innerhalb eines Jahres (UHR-T), anzustreben. Exemplarisch wäre bei einer angenommenen Transitionsrate von 15% zum Erreichen einer UHR-T Population von n=30 Patienten

die Untersuchung eines Risiko-Kollektivs von 200 Patienten erforderlich. Ein Forschungsvorhaben dieser Größenordnung kann nur noch multizentrisch durchgeführt werden, was unter Beteiligung der eigenen Arbeitsgruppe mit Targets von 300-350 UHR-Patienten auch konkret der Fall ist (s.a. NEURAPRO und PURPOSE Projekt). Nicht nur der logistische und der finanzielle Aufwand sind enorm. Im Falle des multizentrischen Ansatzes sind für sämtliche teilnehmenden Zentren die Angleichung des Equipments (Hard- und Software) obligat, d.h. MR-Scanner, Spulen sowie die verwendeten Auswerte-Programme. Die Alternative einer mehrjährigen single-center Studie ist nicht minder aufwändig, da die Messbedingungen über mehrere Jahre konstant gehalten werden müssen. Dies ist aufgrund von sich regelmäßig ändernder Software, optimierten Shimming-Prozessen sowie ggf. neu erworbenen MR-Scannern ebenfalls ein schwieriges Unterfangen.

Insgesamt ist die Frage bedeutsam, welche Erwartungen an Risiko-Populationen hinsichtlich der Größenordnung biologischer Abweichungen gestellt werden können. Zwar handelt es sich um bereits hilfeschende Individuen, also Patienten, die eigentlich vermutete Erkrankung ist aber noch nicht ausgebrochen, sondern steht allenfalls mutmaßlich innerhalb eines Jahres bevor. Das Ausmaß der biologischen Abweichungen kann also in geringeren Größenordnungen erwartet werden, als zum Zeitpunkt der manifesten Erkrankung. Bezieht man weiter in die Überlegungen ein, dass alle biologischen Parameter physiologische Streuungen aufweisen, die nach eigenen Untersuchungen bei gesunden Probanden für die hier untersuchten Metabolite bei 10-12% liegen, so ist die Chance, in einer Population der vorliegenden Größe im Gruppenvergleich überhaupt signifikante Unterschiede aufzudecken a priori nicht hoch. Hinzu kommt, dass für post-hoc Tests nach drei-Gruppen-Vergleichen auf jeweils drei Einzeltests adjustiert wurde ($p < 0.0167$). Die hier referierten Befunde heben sich dennoch als signifikant hervor und sind, eingebettet in den dargestellten Wissensstand bei psychotischen Erkrankungen, auch biologisch plausibel bzw. hypothesenkonform. Dennoch ist aus den genannten Gründen auch Zurückhaltung bei der Gesamtbewertung der Befunde geboten.

Da 10 Voxel und 11 Metabolite untersucht wurden, entsteht zwangsläufig die Frage nach einer Bonferroni-Korrektur auf multiple Tests. Für die spektroskopische Forschung ist diese Frage nicht ohne weiteres zu lösen, da die Metabolitwerte (z.B. Glx) über die verschiedenen Voxel zum Teil hoch-korrelativ zusammenhängen. Ebenso sind innerhalb eines Voxels verschiedene Metabolite (z.B. NAA und Glx oder PCr und ATP) signifikant miteinander assoziiert. Damit sind die Voraussetzungen für eine Bonferroni-Korrektur nicht mehr gegeben, die voneinander unabhängige Werte voraussetzt. Bei Überlegung anderer Korrekturverfahren

(z.B. FDR) wird schnell deutlich, dass keiner der hier berichteten Befunde eine solche Korrektur überleben würde, möglicherweise aufgrund der o.g. a priori Erwartungen an die Größenordnungen der Alterationen, aber auch aufgrund der durch die Größe der Kohorte insgesamt limitierte Power. Unter Berufung auf den weitgehend explorativen Ansatz der Studie und die mit der Kombination von ^1H - und ^{31}P -MRS in diese Forschung eingebrachte methodische Innovation wurde daher an dieser Stelle auf eine generelle Adjustierung auf multiple Vergleiche verzichtet.

Weitere Limitationen ergeben sich aus dem MR-basierten Untersuchungsverfahren. Es ist nicht auszuschließen, dass es durch minimale Inhomogenitäten des angelegten Magnetfelds bzw. Abweichungen des Shimming-Prozesses zu einer Beeinflussung von Metaboliten-Konzentrationen gekommen ist. Trotz einer speziellen, den Kopf auch im Falle des Einschlafens stabilisierenden Lagerung können geringfügige Bewegungsartefakte ebenfalls nicht ausgeschlossen werden.

Es ist bekannt, dass einige der analysierten Metabolite innerhalb der grauen und weißen Substanz in unterschiedlichen Konzentrationen vorliegen (Hetherington et al., 2001; Jensen et al., 2006). Durch inter-individuelle Unterschiede im grauen und weißen Substanz-Anteil pro Voxel sowie durch lokal verminderte graue Substanz bei Patienten könnten also auch die dargestellten Metabolitbefunde mit beeinflusst sein. Um eine entsprechende Beeinflussung der Resultate durch diese sog. Partialvolumen-Effekte zu überprüfen, wurde in dieser Arbeit der etwaige Kovariaten-Einfluss der grauen Substanz überprüft. Hierbei ließen sich keine signifikanten Interaktionen zwischen Gruppen-Effekten der Metabolite und den Werten für graue Substanz feststellen. Da Alterationen grauer und weißer Substanz bei Patienten geeigneterweise durch morphometrische Verfahren erfasst werden sollten, stellt die Vorgangsweise in dieser Arbeit ein weniger subtile Alternative dar. Minimale Partialvolumen-Effekte können daher nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Im Kern bezieht sich Risikoforschung in aller Regel auf die Dynamik von biologischen Befunden mit vermuteter prädiktiver Aussagekraft. Diesbezügliche Fragestellungen sind daher vornehmlich über Studien mit Verlaufsmessungen zu beantworten, im Bereich der Psychoseforschung möglichst über den Zeitpunkt der Transition hinweg. Da dies aus o.g. Gründen im Rahmen einer single-center Studie kaum möglich ist, wurde vorliegend zunächst ein Querschnitts-Design gewählt, was a priori eine Limitation darstellt, allerdings mit einem klinischen Follow-up von mindestens einem Jahr erfolgte. Damit wäre bezogen auf die Hauptbefunde bei UHR-Patienten eine Prädiktionsanalyse in Bezug auf die Vorhersagbarkeit der Transition

möglich. Da wir davon ausgehen, dass am Ende nicht ein Einzelbefund, sondern ein bestimmtes Muster von Metabolitalterationen prädiktiv aussagefähig sein könnte und ein solches Muster eher aus Meta-Analysen oder größeren Patientenkollektiven eruiert werden sollte, wurde von Betrachtungen zur prädiktiven Aussagekraft an dieser Stelle abgesehen.

In dieser Studie erfolgte keine Bezugsetzung der psychopathologischen Informationen (z.B. aus der CAARMS) zu den festgestellten Metaboliten-Alterationen. Mit einer solchen hätten die aufgedeckten Metaboliten-Veränderungen ggf. mit bestimmten Krankheitssymptomen assoziiert werden können, z.B. gesteigerte mI-Werte mit depressiven Symptomen oder gesteigerte Glx-Werte mit der Schwere der Positivsymptomatik. Die begleitende Betrachtung der Psychopathologie ist ein sinnvoller, aber aufwendiger Ansatz und wird detailliert im Rahmen einer anderen Untersuchung der Arbeitsgruppe erfolgen.

Die Interpretation der Resultate dieser Arbeit wird in gewissem Maße dadurch limitiert, dass die vorbestehende Datenlage zum Teil entweder sehr dünn oder aber heterogen ist. Als Beispiele wären hier u.a. der Wissensstand zum myo-Inositol wie auch zu den einzelnen PME- und PDE-Metaboliten zu nennen. Insbesondere letztere wurden in der vorliegenden Studie erstmals mit diesem Differenzierungsgrad untersucht. Entsprechend war in diesen Fällen die Datenerhebung nicht hypothesengeleitet sondern hatte explorativen Charakter. Daher erfolgte die Interpretation über weite Strecken auf Grundlage der bekannten Veränderungen bei manifest schizophrenen Erkrankten, insbesondere Neuroleptika-naiver First-Episode Patienten. Diesem Vorgehen liegt die Annahme zu Grunde, dass die meisten der UHR-Patienten im Falle einer Transition auch wirklich eine schizophrene Erkrankung ausprägen. Wie erläutert wurde, ist die Übergangsrate mit ca. 15% über alle Studien aktuell eher gering, die Übergangsrate der non-Transition Patienten in andere psychische Erkrankungen aber extrem hoch. Die Veränderungen bei manifest schizophrenen Erkrankungen sind daher als Interpretationshilfe für Veränderungen bei UHR-Patienten nur bedingt geeignet.

Obwohl bei der Auswahl der UHR-Individuen hinsichtlich antipsychotischer Vormedikation bereits sehr restriktiv vorgegangen wurde, sind bei einzelnen Patienten sporadische Medikamentengaben erfolgt, die prinzipiell Einfluss auf die Metabolitbefunde haben könnten. Zudem konnte trotz intensiver Bemühungen nicht bei allen Patienten der Medikationsstatus im Detail geklärt werden (s. 4.1). Auch die Vorbefunde zu einem etwaigen Medikationseffekt von Antipsychotika auf die verschiedenen Metaboliten-Level bzw. die zugrundeliegenden Mechanismen sind nicht einheitlich bzw. nicht geklärt. Im Falle erhöhter PDE-Werte bei schizophren

Erkrankten wird beispielsweise eine gesteigerte Aktivität der Phospholipid-abbauenden Phospholipase A2 verantwortlich gemacht, welche wiederum durch antipsychotische Medikation gehemmt werden kann (Gattaz et al. 1987 und 1990). Folglich sollte es unter klinisch wirksamer neuroleptischer Medikation zu einem Absinken der PDE-Konzentration kommen. Dieser Link konnte auch experimentell bestätigt werden (Fukuzako et al. 1999), jedoch beschrieben andere Autoren das Gegenteil, d.h. einen Anstieg der PDE-Konzentration unter Therapie mit NL (Volz et al. 1999). In dieser Arbeit fand sich lediglich für die PDE-Werte im Voxel 5 eine signifikante Interaktion von Gruppe und Neuroleptika-Einnahme. Für diesen Voxel fanden sich jedoch keine signifikanten Gruppenunterschiede der Metabolite, sodass Medikationseffekte, falls vorhanden, nicht entscheidend gewesen sein dürften.

Es wurde sich bemüht, eine möglichst gute Parallelisierung der Untersuchungsgruppen zu erreichen. Dies ist von Bedeutung, da mehrere Studien einen Zusammenhang zwischen der Konzentration verschiedener Metabolite und dem Faktor Alter beschrieben. Pettegrew und Mitarbeiter zeigten beispielsweise ein Absinken der PME- bei gleichzeitigem Anstieg der PDE-Konzentration mit zunehmendem Alter (Pettegrew et al. 1991). Raininko und Mattsson beschrieben einen Anstieg der mI-Konzentration in der supraventrikulären weißen Substanz bei begleitendem Abfall der NAA-Konzentration mit dem Alter. Hier zeigte die Glx-Fraktion eine U-förmige Abhängigkeit, mit der geringsten Konzentration im mittleren Altersbereich (Raininko und Mattsson 2010). Auch die Arbeitsgruppe um Brooks konnte eine signifikante Reduktion der NAA-Konzentration mit dem Alter feststellen, wobei hier der Messvoxel im medialen Frontallappen lokalisiert war (Brooks et al. 2001). Ein Einfluss des Geschlechts fand sich in den hier zitierten Studien nicht. Brooks und Kollegen untersuchten ausschließlich männliche Probanden. In der hier vorliegenden Arbeit fand sich in der Testung beider Gruppen (UHR, HC) kein signifikanter Kovariateneinfluss von Alter oder Geschlecht auf die Ergebnisse. Nichtsdestoweniger können geringfügige Effekte dieser Variablen nicht sicher ausgeschlossen werden. Insbesondere gilt dies für die Subgruppe der UHR-PF-Patienten, deren Alter mit 32,5 Jahren ($SD \pm 10,27$) wesentlich höher lag als das der UHF-PN-Gruppe ($25,33 \pm 5$) bzw. der Kontrollgruppe ($25,2 \pm 4,8$).

8. Schlussfolgerungen

Die Resultate dieser Arbeit bestätigen zum größten Teil die Annahmen der Membran-Phospholipid-Hypothese. In allen Gruppen- und Subgruppen-Vergleichen finden sich Auffälligkeiten der PME und/oder der PDE bzw. ihrer Metabolite, am häufigsten in Thalamus und Hippocampus.

Weiterhin finden sich in vielen Gruppen- und Subgruppen-Vergleichen Auffälligkeiten des Energie-Metabolismus, welche sich im Sinne eines verminderten Energie-Bedarfs respektive Energie-Verbrauchs bei Patienten interpretieren lassen. Als potentielle Ursache kommt regionsbezogen eine zelluläre Hypofunktion in Betracht, die sich bei der untersuchten UHR-Population v.a. im PFC andeutet.

Es finden sich diverse Auffälligkeiten bei Betrachtung des myo-Inositols, eines noch nicht vollständig verstandenen Metaboliten mit noch relativ geringer Datenlage. In der untersuchten UHR-Population zeigen sich variierende mI-Alterationen in grauer und weißer Substanz, mehrheitlich gesteigerte Werte. Als Marker der Astrozyten-Funktion und durch den hiermit einhergehenden Bezug zum perisynaptischen Glutamat-Cycling sowie über die Bereitstellung des endogenen NMDA-R-Antagonisten Kynurensäure ist mI als potentiell relevanter Metabolit innerhalb des NMDA-R-Hypofunktionsmodells zu sehen. Hinzu kommt die Assoziation zur Integrität der Myelin-Scheiden und die damit verbundene Bedeutung im Rahmen der Dyskonnektivitätshypothese.

Zukünftige Studien sollten nach Möglichkeit noch größere Patienten-Populationen umfassen, um die Aussagekraft von Subgruppen-Analysen (v.a. genetischer und UHR-T-Patienten) zu erweitern und Prädiktionsanalysen zu ermöglichen. Eine Ausweitung des Nachbeobachtungszeitraums ist zudem notwendig, um die Rate der Transitions pro Untersuchungskollektiv (insbesondere bei Frauen) zu optimieren. Wünschenswert wäre gleichfalls die Durchführungen longitudinaler Messungen, im Optimalfall zwei Messungen während des UHR-Stadiums sowie eine Messung nach einem Jahr oder etwaiger Transition. Hierdurch könnte die Dynamik von Befundmustern bzw. könnten prädiktiv aussagekräftige Befundkonstellationen besser erfasst werden. Da die Definition des Risikostadiums aktuell (bis auf die genetische Risikogruppe) noch überwiegend klinisch anhand von Psychopathologie und Funktionsniveau erfolgt, ist es weiter notwendig, den Zusammenhang zwischen klinischem Erscheinungsbild und biologischer Befundlage besser zu verstehen. Aufgrund der hier aufgedeckten Befunde wäre es zudem wichtig, auch neuropsychologische Tests (z.B. Gedächtnisleistung) mit in das Untersuchungsspektrum einzubeziehen.

Eines der Hauptziele der Risiko-Forschung bleibt die Suche nach prädiktiven Faktoren, die es ermöglichen, besonders gefährdete Individuen mit hoher Sensitivität und Spezifität zu identifizieren. Um in beiden Bereichen voranzukommen, sollten die aktuellen Risikokriterien für psychotische Störungen besser von entsprechenden Kriterien für andere psychische Erkrankungen abgegrenzt werden bzw. konfundierende Diagnosen (z.B. Persönlichkeitsstörungen) stärker berücksichtigt werden. Da es im Bereich der Psychosefrüherkennung bereits verschiedene Interventionsansätze mit vielversprechenden Ergebnissen gibt (s.a. Einleitung), wären aus einer methodischen Weiterentwicklung und Spezifizierung der Patientenerfassung auch ein größerer Nutzen der tatsächlichen indizierten Prävention für die Hilfesuchenden zu erhoffen.

9. Anhang

9.1 Danksagung

Herzlich gedankt sei an dieser Stelle:

- Herrn Prof. Dr. H. Sauer: für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit dieses interessante Thema unter seiner Leitung an der Klinik für Psychiatrie der Universität Jena bearbeiten zu dürfen,
- Herrn Prof. Dr. S. Smesny: für die großartige Betreuung, die durch stete Hilfsbereitschaft, Konstruktivität und Geduld geprägt war und dessen Freude an der Forschung an Risikopatienten und psychotischen Patienten mir häufig eine Motivationsquelle war,
- Herrn Dr. B. Milleit: für die freundliche Hilfe und Unterstützung bei zahlreichen Messungen,
- Herrn Dr. A. Gussew: für die freundliche Zusammenarbeit bei der Datenerhebung und -nachbearbeitung,
- Meinen Eltern: für Ihre umfassende Unterstützung und Ihren Rückhalt, die mir auf diese Weise nicht nur diese Arbeit, sondern auch mein gesamtes Studium überhaupt erst ermöglicht haben,
- Meiner Freundin: für Ihre Empathie und Ihr Verständnis, auch in sehr arbeitsreichen Phasen.

9.2 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der

Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

- Prof. Dr. S. Smesny,
- Dr. A. Gussew

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den 25.09.2017

9.3 Literaturverzeichnis

- Abbott C, Bustillo J. 2006. What have we learned from proton magnetic resonance spectroscopy about schizophrenia? A critical update. *Curr Opin Psychiatry*, 19 (2):135-139.
- Addington J, Heinssen R. 2012. Prediction and prevention of psychosis in youth at clinical high risk. *Annu Rev Clin Psychol*, 8:269-289.
- Aiello G, Horowitz M, Hepgul N, Pariante CM, Mondelli V. 2012. Stress abnormalities in individuals at risk for psychosis: a review of studies in subjects with familial risk or with "at risk" mental state. *Psychoneuroendocrinology*, 37 (10):1600-1613.
- Allen RM, Young SJ. 1978. Phencyclidine-induced psychosis. *Am J Psychiatry*, 135 (9):1081-1084.
- Amador XF, Gorman JM. 1998. Psychopathologic domains and insight in schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*, 21 (1):27-42.
- Amador XF, Flaum M, Andreasen NC, Strauss DH, Yale SA, Clark SC, Gorman JM. 1994. Awareness of illness in schizophrenia and schizoaffective and mood disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 51 (10):826-836.
- Amminger GP, Schafer MR, Papageorgiou K, Klier CM, Cotton SM, Harrigan SM, Mackinnon A, McGorry PD, Berger GE. 2010. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, 67 (2):146-154.
- Amodio DM, Frith CD. 2006. Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat Rev Neurosci*, 7 (4):268-277.
- Andrew ER. 1984. A historical review of NMR and its clinical applications. *Br Med Bull*, 40 (2):115-119.
- Angelie E, Bonmartin A, Boudraa A, Gonnaud PM, Mallet JJ, Sappey-Marinier D. 2001. Regional differences and metabolic changes in normal aging of the human brain: proton MR spectroscopic imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol*, 22 (1):119-127.
- Apter A, Spivak B, Weizman A, Tyano S, Orvaschel H. 1991. Paranoid schizophrenia in adolescence. *J Clin Psychiatry*, 52 (9):365-368.
- Baiano M, David A, Versace A, Churchill R, Balestrieri M, Brambilla P. 2007. Anterior cingulate volumes in schizophrenia: a systematic review and a meta-analysis of MRI studies. *Schizophr Res*, 93 (1-3):1-12.
- Barajas A, Ochoa S, Obiols JE, Lalucat-Jo L. 2015. Gender differences in individuals at high-risk of psychosis: a comprehensive literature review. *ScientificWorldJournal*, 2015:430735.
- Barnes TR, Mutsatsa SH, Hutton SB, Watt HC, Joyce EM. 2006. Comorbid substance use and age at onset of schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 188:237-242.
- Baslow MH. 1999. The existence of molecular water pumps in the nervous system: a review of the evidence. *Neurochem Int*, 34 (1):77-90.
- Bennett CN, Horrobin DF. 2000. Gene targets related to phospholipid and fatty acid metabolism in schizophrenia and other psychiatric disorders: an update. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 63 (1-2):47-59.
- Bersani FS, Minichino A, Fojanesi M, Gallo M, Maglio G, Valeriani G, Biondi M, Fitzgerald PB. 2014. Cingulate Cortex in Schizophrenia: its relation with negative symptoms and psychotic onset. A review study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 18 (22):3354-3367.
- Bitsch A, Bruhn H, Vougioukas V, Stringaris A, Lassmann H, Frahm J, Bruck W. 1999. Inflammatory CNS demyelination: histopathologic correlation with in vivo quantitative proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol*, 20 (9):1619-1627.
- Borgwardt SJ, Riecher-Rossler A, Dazzan P, Chitnis X, Aston J, Drewe M, Gschwandtner U, Haller S, Pfluger M, Rechsteiner E, D'Souza M, Stieglitz RD, Radu EW, McGuire PK. 2007. Regional gray matter volume abnormalities in the at risk mental state. *Biol Psychiatry*, 61 (10):1148-1156.
- Boydell J. 2001. Risk factors for schizophrenia. *Expert Rev Neurother*, 1 (2):183-191.

- Brambilla P, Tansella M. 2007. The role of white matter for the pathophysiology of schizophrenia. *Int Rev Psychiatry*, 19 (4):459-468.
- Breier A, Malhotra AK, Pinals DA, Weisenfeld NI, Pickar D. 1997a. Association of ketamine-induced psychosis with focal activation of the prefrontal cortex in healthy volunteers. *Am J Psychiatry*, 154 (6):805-811.
- Brooks JC, Roberts N, Kemp GJ, Gosney MA, Lye M, Whitehouse GH. 2001. A proton magnetic resonance spectroscopy study of age-related changes in frontal lobe metabolite concentrations. *Cereb Cortex*, 11 (7):598-605.
- Brugger S, Davis JM, Leucht S, Stone JM. 2011. Proton magnetic resonance spectroscopy and illness stage in schizophrenia--a systematic review and meta-analysis. *Biol Psychiatry*, 69 (5):495-503.
- Buchsbaum MS, Someya T, Teng CY, Abel L, Chin S, Najafi A, Haier RJ, Wu J, Bunney WE, Jr. 1996. PET and MRI of the thalamus in never-medicated patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 153 (2):191-199.
- Cannon TD, Cadenhead K, Cornblatt B, Woods SW, Addington J, Walker E, Seidman LJ, Perkins D, Tsuang M, McGlashan T, Heinssen R. 2008. Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America. *Arch Gen Psychiatry*, 65 (1):28-37.
- Cantor-Graae E, Selten JP. 2005. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry*, 162 (1):12-24.
- Carpenter WT, Jr., Heinrichs DW, Wagman AM. 1988. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry*, 145 (5):578-583.
- Chakraborty G, Mekala P, Yahya D, Wu G, Ledeen RW. 2001. Intraneuronal N-acetylaspartate supplies acetyl groups for myelin lipid synthesis: evidence for myelin-associated aspartoacylase. *J Neurochem*, 78 (4):736-745.
- Chang L, Munsaka SM, Kraft-Terry S, Ernst T. 2013. Magnetic resonance spectroscopy to assess neuroinflammation and neuropathic pain. *J Neuroimmune Pharmacol*, 8 (3):576-593.
- Chiappelli J, Rowland LM, Wijtenburg SA, Muellerklein F, Tagamets M, McMahon RP, Gaston F, Kochunov P, Hong LE. 2015. Evaluation of Myo-Inositol as a Potential Biomarker for Depression in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 40 (9):2157-2164.
- Citrome L. 2012. A systematic review of meta-analyses of the efficacy of oral atypical antipsychotics for the treatment of adult patients with schizophrenia. *Expert Opin Pharmacother*, 13 (11):1545-1573.
- Clark JB. 1998. N-acetyl aspartate: a marker for neuronal loss or mitochondrial dysfunction. *Dev Neurosci*, 20 (4-5):271-276.
- Clarke M, Whitty P, Browne S, McTigue O, Kamali M, Gervin M, Kinsella A, Waddington JL, Larkin C, O'Callaghan E. 2006. Untreated illness and outcome of psychosis. *Br J Psychiatry*, 189:235-240.
- Clinton SM, Meador-Woodruff JH. 2004. Abnormalities of the NMDA Receptor and Associated Intracellular Molecules in the Thalamus in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Neuropsychopharmacology*, 29 (7):1353-1362.
- Clinton SM, Haroutunian V, Davis KL, Meador-Woodruff JH. 2003. Altered transcript expression of NMDA receptor-associated postsynaptic proteins in the thalamus of subjects with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 160 (6):1100-1109.
- Cohen SM, Tsien RW, Goff DC, Halassa MM. 2015. The impact of NMDA receptor hypofunction on GABAergic neurons in the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr Res*, 167 (1-3):98-107.
- D'Adamo AF, Jr., Smith JC, Woiler C. 1973. The occurrence of N-acetylaspartate amidohydrolase (aminoacylase II) in the developing rat. *J Neurochem*, 20 (4):1275-1278.
- Dale AM, Fischl B, Sereno MI. 1999. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*, 9 (2):179-194.
- Davis J, Eyre H, Jacka FN, Dodd S, Dean O, McEwen S, Debnath M, McGrath J, Maes M, Amminger P, McGorry PD, Pantelis C, Berk M. 2016. A review of vulnerability and risks for schizophrenia: Beyond the two hit hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev*, 65:185-194.
- de Koning MB, Bloemen OJ, van Amelsvoort TA, Becker HE, Nieman DH, van der Gaag M, Linszen DH. 2009. Early intervention in patients at ultra high risk of psychosis: benefits and risks. *Acta Psychiatr Scand*, 119 (6):426-442.

- de la Fuente-Sandoval C, Leon-Ortiz P, Azcarraga M, Favila R, Stephano S, Graff-Guerrero A. 2013a. Striatal glutamate and the conversion to psychosis: a prospective 1H-MRS imaging study. *Int J Neuropsychopharmacol*, 16 (2):471-475.
- Di Costanzo A, Trojsi F, Tosetti M, Giannatempo GM, Nemore F, Piccirillo M, Bonavita S, Tedeschi G, Scarabino T. 2003. High-field proton MRS of human brain. *Eur J Radiol*, 48 (2):146-153.
- Dohrenwend BP, Levav I, Shrout PE, Schwartz S, Naveh G, Link BG, Skodol AE, Stueve A. 1992. Socioeconomic status and psychiatric disorders: the causation-selection issue. *Science*, 255 (5047):946-952.
- Erecinska M, Silver IA. 1989. ATP and brain function. *J Cereb Blood Flow Metab*, 9 (1):2-19.
- Erecinska M, Zaleska MM, Nelson D, Nissim I, Yudkoff M. 1990. Neuronal glutamine utilization: glutamine/glutamate homeostasis in synaptosomes. *J Neurochem*, 54 (6):2057-2069.
- Erhardt S, Schwieler L, Engberg G. 2003. Kynurenic acid and schizophrenia. *Adv Exp Med Biol*, 527:155-165.
- Faris R. 1939. MENTAL DISORDERS IN URBAN AREAS. *JAMA Pediatr*, (112(4)):331-332.
- Farooqui AA, Horrocks LA, Farooqui T. 2000. Glycerophospholipids in brain: their metabolism, incorporation into membranes, functions, and involvement in neurological disorders. *Chem Phys Lipids*, 106 (1):1-29.
- Fischl B, Sereno MI, Dale AM. 1999. Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *Neuroimage*, 9 (2):195-207.
- Fisher SK, Novak JE, Agranoff BW. 2002. Inositol and higher inositol phosphates in neural tissues: homeostasis, metabolism and functional significance. *J Neurochem*, 82 (4):736-754.
- Fornito A, Yung AR, Wood SJ, Phillips LJ, Nelson B, Cotton S, Velakoulis D, McGorry PD, Pantelis C, Yucel M. 2008. Anatomic abnormalities of the anterior cingulate cortex before psychosis onset: an MRI study of ultra-high-risk individuals. *Biol Psychiatry*, 64 (9):758-765.
- Fukuzako H, Fukuzako T, Kodama S, Hashiguchi T, Takigawa M, Fujimoto T. 1999. Haloperidol improves membrane phospholipid abnormalities in temporal lobes of schizophrenic patients. *Neuropsychopharmacology*, 21 (4):542-549.
- Fusar-Poli P, Politi P. 2008. Paul Eugen Bleuler and the birth of schizophrenia (1908). *Am J Psychiatry*, 165 (11):1407.
- Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, Borgwardt S, Kempton MJ, Valmaggia L, Barale F, Caverzasi E, McGuire P. 2012. Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry*, 69 (3):220-229.
- Fusar-Poli P, Tantardini M, De Simone S, Ramella-Cravaro V, Oliver D, Kingdon J, Kotlicka-Antczak M, Valmaggia L, Lee J, Millan MJ, Galderisi S, Balottin U, Ricca V, McGuire P. 2016a. Deconstructing vulnerability for psychosis: Meta-analysis of environmental risk factors for psychosis in subjects at ultra high-risk. *Eur Psychiatry*, 40:65-75.
- Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A, Addington J, Riecher-Rossler A, Schultze-Lutter F, Keshavan M, Wood S, Ruhrmann S, Seidman LJ, Valmaggia L, Cannon T, Velthorst E, De Haan L, Cornblatt B, Bonoldi I, Birchwood M, McGlashan T, Carpenter W, McGorry P, Klosterkotter J, McGuire P, Yung A. 2013. The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry*, 70 (1):107-120.
- Fusar-Poli P, Cappucciati M, Borgwardt S, Woods SW, Addington J, Nelson B, Nieman DH, Stahl DR, Rutigliano G, Riecher-Rossler A, Simon AE, Mizuno M, Lee TY, Kwon JS, Lam MM, Perez J, Keri S, Amminger P, Metzler S, Kawohl W, Rossler W, Lee J, Labad J, Ziermans T, An SK, Liu CC, Woodberry KA, Braham A, Corcoran C, McGorry P, Yung AR, McGuire PK. 2016b. Heterogeneity of Psychosis Risk Within Individuals at Clinical High Risk: A Meta-analytical Stratification. *JAMA Psychiatry*, 73 (2):113-120.
- Ganguli R, Carter C, Mintun M, Brar J, Becker J, Sarma R, Nichols T, Bennington E. 1997. PET brain mapping study of auditory verbal supraspan memory versus visual fixation in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 41 (1):33-42.
- Ganzola R, Maziade M, Duchesne S. 2014. Hippocampus and amygdala volumes in children and young adults at high-risk of schizophrenia: research synthesis. *Schizophr Res*, 156 (1):76-86.
- Gao WJ, Goldman-Rakic PS. 2003. Selective modulation of excitatory and inhibitory microcircuits by dopamine. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100 (5):2836-2841.
- Gao WJ, Wang Y, Goldman-Rakic PS. 2003. Dopamine modulation of perisomatic and peridendritic inhibition in prefrontal cortex. *J Neurosci*, 23 (5):1622-1630.

- Gattaz WF, Schmitt A, Maras A. 1995. Increased platelet phospholipase A2 activity in schizophrenia. *Schizophr Res*, 16 (1):1-6.
- Gattaz WF, Kollisch M, Thuren T, Virtanen JA, Kinnunen PK. 1987. Increased plasma phospholipase-A2 activity in schizophrenic patients: reduction after neuroleptic therapy. *Biol Psychiatry*, 22 (4):421-426.
- Gattaz WF, Hubner CV, Nevalainen TJ, Thuren T, Kinnunen PK. 1990. Increased serum phospholipase A2 activity in schizophrenia: a replication study. *Biol Psychiatry*, 28 (6):495-501.
- Geddes JR, Lawrie SM. 1995. Obstetric complications and schizophrenia: a meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 167 (6):786-793.
- Glonek T, Kopp SJ, Kot E, Pettegrew JW, Harrison WH, Cohen MM. 1982. P-31 nuclear magnetic resonance analysis of brain: the perchloric acid extract spectrum. *J Neurochem*, 39 (5):1210-1219.
- Govindaraju V, Young K, Maudsley AA. 2000. Proton NMR chemical shifts and coupling constants for brain metabolites. *NMR Biomed*, 13 (3):129-153.
- Grossman LS, Harrow M, Rosen C, Faull R, Strauss GP. 2008. Sex differences in schizophrenia and other psychotic disorders: a 20-year longitudinal study of psychosis and recovery. *Compr Psychiatry*, 49 (6):523-529.
- Gussew A, Erdtel M, Hiepe P, Rzanny R, Reichenbach JR. 2012. Absolute quantitation of brain metabolites with respect to heterogeneous tissue compositions in (1)H-MR spectroscopic volumes. *MAGMA*, 25 (5):321-333.
- Hafner H, Riecher-Rossler A, Maurer K, Fatkenheuer B, Löffler W. 1992a. First onset and early symptomatology of schizophrenia. A chapter of epidemiological and neurobiological research into age and sex differences. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 242 (2-3):109-118.
- Hafner H, Maurer K, Löffler W, an der Heiden W, Munk-Jorgensen P, Hambrecht M, Riecher-Rossler A. 1998. The ABC Schizophrenia Study: a preliminary overview of the results. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 33 (8):380-386.
- Hafner H, Riecher-Rossler A, Hambrecht M, Maurer K, Meissner S, Schmidtke A, Fatkenheuer B, Löffler W, van der Heiden W. 1992b. IRAOS: an instrument for the assessment of onset and early course of schizophrenia. *Schizophr Res*, 6 (3):209-223.
- Harrigan SM, McGorry PD, Krstev H. 2003. Does treatment delay in first-episode psychosis really matter? *Psychol Med*, 33 (1):97-110.
- Harrisberger F, Buechler R, Smieskova R, Lenz C, Walter A, Egloff L, Bendfeldt K, Simon AE, Wotruba D, Theodoridou A, Rossler W, Riecher-Rossler A, Lang UE, Heekeren K, Borgwardt S. 2016. Alterations in the hippocampus and thalamus in individuals at high risk for psychosis. *NPJ Schizophr*, 2:16033.
- Harrison PJ. 1999. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain*, 122 (Pt 4):593-624.
- Harrison PJ. 2004. The hippocampus in schizophrenia: a review of the neuropathological evidence and its pathophysiological implications. *Psychopharmacology (Berl)*, 174 (1):151-162.
- Hazlett EA, Buchsbaum MS, Jeu LA, Nenadic I, Fleischman MB, Shihabuddin L, Haznedar MM, Harvey PD. 2000. Hypofrontality in unmedicated schizophrenia patients studied with PET during performance of a serial verbal learning task. *Schizophr Res*, 43 (1):33-46.
- Hegelstad WT, Larsen TK, Auestad B, Evensen J, Haahr U, Joa I, Johannesen JO, Langeveld J, Melle I, Opjordsmoen S, Rossberg JI, Rund BR, Simonsen E, Sundet K, Vaglum P, Friis S, McGlashan T. 2012. Long-term follow-up of the TIPS early detection in psychosis study: effects on 10-year outcome. *Am J Psychiatry*, 169 (4):374-380.
- Heilbronner U, Samara M, Leucht S, Falkai P, Schulze TG. 2016. The Longitudinal Course of Schizophrenia Across the Lifespan: Clinical, Cognitive, and Neurobiological Aspects. *Harv Rev Psychiatry*, 24 (2):118-128.
- Hetherington HP, Spencer DD, Vaughan JT, Pan JW. 2001. Quantitative (31)P spectroscopic imaging of human brain at 4 Tesla: assessment of gray and white matter differences of phosphocreatine and ATP. *Magn Reson Med*, 45 (1):46-52.
- Hoistad M, Segal D, Takahashi N, Sakurai T, Buxbaum JD, Hof PR. 2009. Linking white and grey matter in schizophrenia: oligodendrocyte and neuron pathology in the prefrontal cortex. *Front Neuroanat*, 3:9.

- Horrobin DF, Glen AI, Vaddadi K. 1994. The membrane hypothesis of schizophrenia. *Schizophr Res*, 13 (3):195-207.
- Huber G, Gross G. 1989. The concept of basic symptoms in schizophrenic and schizoaffective psychoses. *Recent Prog Med*, 80 (12):646-652.
- Ibrahim HM, Hogg AJ, Jr., Healy DJ, Haroutunian V, Davis KL, Meador-Woodruff JH. 2000. Ionotropic glutamate receptor binding and subunit mRNA expression in thalamic nuclei in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 157 (11):1811-1823.
- Ising HK, Kraan TC, Rietdijk J, Dragt S, Klaassen RM, Boonstra N, Nieman DH, Willebrands-Mendrik M, van den Berg DP, Linszen DH, Wunderink L, Veling W, Smit F, van der Gaag M. 2016. Four-Year Follow-up of Cognitive Behavioral Therapy in Persons at Ultra-High Risk for Developing Psychosis: The Dutch Early Detection Intervention Evaluation (EDIE-NL) Trial. *Schizophr Bull*, 42 (5):1243-1252.
- Javitt DC, Zukin SR. 1991. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 148 (10):1301-1308.
- Jensen JE, Miller J, Williamson PC, Neufeld RW, Menon RS, Malla A, Manchanda R, Schaefer B, Densmore M, Drost DJ. 2006. Grey and white matter differences in brain energy metabolism in first episode schizophrenia: 31P-MRS chemical shift imaging at 4 Tesla. *Psychiatry Res*, 146 (2):127-135.
- Jessen F, Scherk H, Traber F, Theyson S, Berning J, Tepest R, Falkai P, Schild HH, Maier W, Wagner M, Block W. 2006. Proton magnetic resonance spectroscopy in subjects at risk for schizophrenia. *Schizophr Res*, 87 (1-3):81-88.
- Kay SR, Fiszbein, A., Opler, L.A. 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 13(2):96-102.
- Ke Y, Cohen BM, Lowen S, Hirashima F, Nassar L, Renshaw PF. 2002. Biexponential transverse relaxation (T(2)) of the proton MRS creatine resonance in human brain. *Magn Reson Med*, 47 (2):232-238.
- Keshavan MS, Anderson S, Pettegrew JW. 1994. Is schizophrenia due to excessive synaptic pruning in the prefrontal cortex? The Feinberg hypothesis revisited. *J Psychiatr Res*, 28 (3):239-265.
- Keshavan MS, Stanley JA, Pettegrew JW. 2000. Magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia: methodological issues and findings--part II. *Biol Psychiatry*, 48 (5):369-380.
- Keshavan MS, Stanley JA, Montrose DM, Minshew NJ, Pettegrew JW. 2003. Prefrontal membrane phospholipid metabolism of child and adolescent offspring at risk for schizophrenia or schizoaffective disorder: an in vivo 31P MRS study. *Mol Psychiatry*, 8 (3):316-323, 251.
- Keshavan MS, Dick RM, Diwadkar VA, Montrose DM, Prasad KM, Stanley JA. 2009. Striatal metabolic alterations in non-psychotic adolescent offspring at risk for schizophrenia: a (1)H spectroscopy study. *Schizophr Res*, 115 (1):88-93.
- Kim H, McGrath BM, Silverstone PH. 2005. A review of the possible relevance of inositol and the phosphatidylinositol second messenger system (PI-cycle) to psychiatric disorders--focus on magnetic resonance spectroscopy (MRS) studies. *Hum Psychopharmacol*, 20 (5):309-326.
- Kirkbride JB, Fearon P, Morgan C, Dazzan P, Morgan K, Tarrant J, Lloyd T, Holloway J, Hutchinson G, Leff JP, Mallett RM, Harrison GL, Murray RM, Jones PB. 2006. Heterogeneity in incidence rates of schizophrenia and other psychotic syndromes: findings from the 3-center AeSOP study. *Arch Gen Psychiatry*, 63 (3):250-258.
- Kirkpatrick B, Fischer B. 2006. Subdomains within the negative symptoms of schizophrenia: commentary. *Schizophr Bull*, 32 (2):246-249.
- Klemm S, Rzanny R, Riehemann S, Volz HP, Schmidt B, Gerhard UJ, Filz C, Schonberg A, Mentzel HJ, Kaiser WA, Blanz B. 2001. Cerebral phosphate metabolism in first-degree relatives of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 158 (6):958-960.
- Klosterkötter J, Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Salokangas RK, Linszen D, Birchwood M, Juckel G, Morrison A, Vazquez-Barquero JL, Hambrecht M, H VONR. 2005. The European Prediction of Psychosis Study (EPOS): integrating early recognition and intervention in Europe. *World Psychiatry*, 4 (3):161-167.
- Konradi C, Ongur D. 2017. Role of mitochondria and energy metabolism in schizophrenia and psychotic disorders. *Schizophr Res*, 187:1-2.

- Kunugi H, Nanko S, Murray RM. 2001. Obstetric complications and schizophrenia: prenatal underdevelopment and subsequent neurodevelopmental impairment. *Br J Psychiatry Suppl*, 40:s25-29.
- Lahti AC, Koffel B, LaPorte D, Tamminga CA. 1995a. Subanesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 13 (1):9-19.
- Lahti AC, Holcomb HH, Medoff DR, Tamminga CA. 1995b. Ketamine activates psychosis and alters limbic blood flow in schizophrenia. *Neuroreport*, 6 (6):869-872.
- Langfeldt G. 1960. Diagnosis and prognosis of schizophrenia. *Proc R Soc Med*, 53:1047-1052.
- Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck CH, Gil R, D'Souza CD, Erdos J, McCance E, Rosenblatt W, Levine SZ, Rabinowitz J. 2009. A population-based examination of the role of years of education, age of onset, and sex on the course of schizophrenia. *Psychiatry Res*, 168 (1):11-17.
- Lewis DA, Moghaddam B. 2006. Cognitive dysfunction in schizophrenia: convergence of gamma-aminobutyric acid and glutamate alterations. *Arch Neurol*, 63 (10):1372-1376.
- Lewis G, David A, Andreasson S, Allebeck P. 1992. Schizophrenia and city life. *Lancet*, 340 (8812):137-140.
- Li S, Clements R, Sulak M, Gregory R, Freeman E, McDonough J. 2013. Decreased NAA in gray matter is correlated with decreased availability of acetate in white matter in postmortem multiple sclerosis cortex. *Neurochem Res*, 38 (11):2385-2396.
- Lin A, Wood SJ, Nelson B, Beavan A, McGorry P, Yung AR. 2015. Outcomes of nontransitioned cases in a sample at ultra-high risk for psychosis. *Am J Psychiatry*, 172 (3):249-258.
- Lisman JE, Grace AA. 2005. The hippocampal-VTA loop: controlling the entry of information into long-term memory. *Neuron*, 46 (5):703-713.
- Lisman JE, Pi HJ, Zhang Y, Otmakhova NA. 2010. A thalamo-hippocampal-ventral tegmental area loop may produce the positive feedback that underlies the psychotic break in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 68 (1):17-24.
- Lisman JE, Coyle JT, Green RW, Javitt DC, Benes FM, Heckers S, Grace AA. 2008. Circuit-based framework for understanding neurotransmitter and risk gene interactions in schizophrenia. *Trends Neurosci*, 31 (5):234-242.
- Luck D, Buchy L, Czechowska Y, Bodnar M, Pike GB, Campbell JS, Achim A, Malla A, Joober R, Lepage M. 2011. Fronto-temporal disconnectivity and clinical short-term outcome in first episode psychosis: a DTI-tractography study. *J Psychiatr Res*, 45 (3):369-377.
- Lukoff D, Snyder K, Ventura J, Nuechterlein KH. 1984. Life events, familial stress, and coping in the developmental course of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 10 (2):258-292.
- Magistretti PJ, Pellerin L. 1999. Astrocytes Couple Synaptic Activity to Glucose Utilization in the Brain. *News Physiol Sci*, 14:177-182.
- Malhi GS, Valenzuela M, Wen W, Sachdev P. 2002. Magnetic resonance spectroscopy and its applications in psychiatry. *Aust N Z J Psychiatry*, 36 (1):31-43.
- Malzberg B. 1956. Mental Disease among Puerto Ricans in New York City 1949-51. *J nerv ment Dis*, 123 (262).
- Malzberg B. 1964. Mental Disease among English-born and Native Whites of English Parentage in New York State 1949-51. *Ment Hyg (NY)*, 48 (32).
- Marsman A, van den Heuvel MP, Klomp DW, Kahn RS, Luijten PR, Hulshoff Pol HE. 2013. Glutamate in schizophrenia: a focused review and meta-analysis of (1)H-MRS studies. *Schizophr Bull*, 39 (1):120-129.
- McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey S, Cosgrave EM, Germano D, Bravin J, McDonald T, Blair A, Adlard S, Jackson H. 2002. Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch Gen Psychiatry*, 59 (10):921-928.
- McGorry PD, Nelson B, Markulev C, Yuen HP, Schafer MR, Mossaheb N, Schlogelhofer M, Smesny S, Hickie IB, Berger GE, Chen EY, de Haan L, Nieman DH, Nordentoft M, Riecher-Rossler A, Verma S, Thompson A, Yung AR, Amminger GP. 2017. Effect of omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Young People at Ultrahigh Risk for Psychotic Disorders: The NEURAPRO Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, 74 (1):19-27.
- McGrath J, Saha S, Welham J, El Saadi O, MacCauley C, Chant D. 2004. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med*, 2:13.

- Miller BL. 1991. A review of chemical issues in ¹H NMR spectroscopy: N-acetyl-L-aspartate, creatine and choline. *NMR Biomed*, 4 (2):47-52.
- Morey RA, Inan S, Mitchell TV, Perkins DO, Lieberman JA, Belger A. 2005. Imaging frontostriatal function in ultra-high-risk, early, and chronic schizophrenia during executive processing. *Arch Gen Psychiatry*, 62 (3):254-262.
- Morrens M, Hulstijn W, Lewi PJ, De Hert M, Sabbe BG. 2006. Stereotypy in schizophrenia. *Schizophr Res*, 84 (2-3):397-404.
- Mortensen PB, Pedersen CB, Westergaard T, Wohlfahrt J, Ewald H, Mors O, Andersen PK, Melbye M. 1999. Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *N Engl J Med*, 340 (8):603-608.
- Najjar S, Pearlman DM. 2015. Neuroinflammation and white matter pathology in schizophrenia: systematic review. *Schizophr Res*, 161 (1):102-112.
- Napal O, Ojeda N, Sanchez P, Elizagarate E, Pena J, Ezcurra J, Gutierrez M. 2012. The course of the schizophrenia and its impact on cognition: a review of literature. *Actas Esp Psiquiatr*, 40 (4):198-220.
- Natsubori T, Inoue H, Abe O, Takano Y, Iwashiro N, Aoki Y, Koike S, Yahata N, Katsura M, Gonoï W, Sasaki H, Takao H, Kasai K, Yamasue H. 2014. Reduced frontal glutamate + glutamine and N-acetylaspartate levels in patients with chronic schizophrenia but not in those at clinical high risk for psychosis or with first-episode schizophrenia. *Schizophr Bull*, 40 (5):1128-1139.
- Neeman G, Blaranu M, Bloch B, Kremer I, Ermilov M, Javitt DC, Heresco-Levy U. 2005. Relation of plasma glycine, serine, and homocysteine levels to schizophrenia symptoms and medication type. *Am J Psychiatry*, 162 (9):1738-1740.
- Nelson B, Yuen K, Yung AR. 2011. Ultra high risk (UHR) for psychosis criteria: are there different levels of risk for transition to psychosis? *Schizophr Res*, 125 (1):62-68.
- Nenadic I, Dietzek M, Schonfeld N, Lorenz C, Gussew A, Reichenbach JR, Sauer H, Gaser C, Smesny S. 2015. Brain structure in people at ultra-high risk of psychosis, patients with first-episode schizophrenia, and healthy controls: a VBM study. *Schizophr Res*, 161 (2-3):169-176.
- Nuechterlein KH, Dawson ME. 1984. A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. *Schizophr Bull*. 10 (2): 300-12
- Odegaard O. 1932. Emigration and insanity. *Acta Psychiatr Neurol Scand*, 4.
- Olney JW, Farber NB. 1995. Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 52 (12):998-1007.
- Olney JW, Newcomer JW, Farber NB. 1999. NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *J Psychiatr Res*, 33 (6):523-533.
- Omori M, Pearce J, Komoroski RA, Griffin WS, Mrak RE, Husain MM, Karson CN. 1997. In vitro ¹H-magnetic resonance spectroscopy of postmortem brains with schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 42 (5):359-366.
- Pakkenberg B. 1990. Pronounced reduction of total neuron number in mediodorsal thalamic nucleus and nucleus accumbens in schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry*, 47 (11):1023-1028.
- Palaniyappan L, Balain V, Liddle PF. 2012. The neuroanatomy of psychotic diathesis: a meta-analytic review. *J Psychiatr Res*, 46 (10):1249-1256.
- Pantelis C, Lambert TJ. 2003. Managing patients with "treatment-resistant" schizophrenia. *Med J Aust*, 178 Suppl:S62-66.
- Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, Wood SJ, Suckling J, Phillips LJ, Yung AR, Bullmore ET, Brewer W, Soulsby B, Desmond P, McGuire PK. 2003. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet*, 361 (9354):281-288.
- Pedersen CB, Mortensen PB. 2001. Family history, place and season of birth as risk factors for schizophrenia in Denmark: a replication and reanalysis. *Br J Psychiatry*, 179:46-52.
- Pettegrew JW, Panchalingam K, Withers G, McKeag D, Strychor S. 1990. Changes in brain energy and phospholipid metabolism during development and aging in the Fischer 344 rat. *J Neuropathol Exp Neurol*, 49 (3):237-249.
- Pettegrew JW, Keshavan MS, Panchalingam K, Strychor S, Kaplan DB, Tretta MG, Allen M. 1991. Alterations in brain high-energy phosphate and membrane phospholipid metabolism in first-episode, drug-naïve schizophrenics. A pilot study of the dorsal prefrontal cortex by in vivo

- phosphorus 31 nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry*, 48 (6):563-568.
- Planansky K, Johnston R. 1978. Depressive syndrome in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, 57 (3):207-218.
- Plitman E, de la Fuente-Sandoval C, Reyes-Madriral F, Chavez S, Gomez-Cruz G, Leon-Ortiz P, Graff-Guerrero A. 2016. Elevated Myo-Inositol, Choline, and Glutamate Levels in the Associative Striatum of Antipsychotic-Naive Patients With First-Episode Psychosis: A Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Study With Implications for Glial Dysfunction. *Schizophr Bull*, 42 (2):415-424.
- Plitman E, Nakajima S, de la Fuente-Sandoval C, Gerretsen P, Chakravarty MM, Kobylanskii J, Chung JK, Caravaggio F, Iwata Y, Remington G, Graff-Guerrero A. 2014. Glutamate-mediated excitotoxicity in schizophrenia: a review. *Eur Neuropsychopharmacol*, 24 (10):1591-1605.
- Plitman E, Iwata Y, Caravaggio F, Nakajima S, Chung JK, Gerretsen P, Kim J, Takeuchi H, Chakravarty MM, Remington G, Graff-Guerrero A. 2017. Kynurenic Acid in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull*.
- Poels EM, Kegeles LS, Kantrowitz JT, Slifstein M, Javitt DC, Lieberman JA, Abi-Dargham A, Girgis RR. 2014. Imaging glutamate in schizophrenia: review of findings and implications for drug discovery. *Mol Psychiatry*, 19 (1):20-29.
- Pohmann R, von Kienlin M. 2001. Accurate phosphorus metabolite images of the human heart by 3D acquisition-weighted CSI. *Magn Reson Med*, 45 (5):817-826.
- Potwarka JJ, Drost DJ, Williamson PC. 1999a. Quantifying 1H decoupled in vivo 31P brain spectra. *NMR Biomed*, 12 (1):8-14.
- Potwarka JJ, Drost DJ, Williamson PC, Carr T, Canaran G, Rylett WJ, Neufeld RW. 1999b. A 1H-decoupled 31P chemical shift imaging study of medicated schizophrenic patients and healthy controls. *Biol Psychiatry*, 45 (6):687-693.
- Preti A, Cella M. 2010. Randomized-controlled trials in people at ultra high risk of psychosis: a review of treatment effectiveness. *Schizophr Res*, 123 (1):30-36.
- Provencher SW. 1993. Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. *Magn Reson Med*, 30 (6):672-679.
- Purdon SE, Valiakalayil A, Hanstock CC, Seres P, Tibbo P. 2008. Elevated 3T proton MRS glutamate levels associated with poor Continuous Performance Test (CPT-0X) scores and genetic risk for schizophrenia. *Schizophr Res*, 99 (1-3):218-224.
- Rabinowitz J, Levine SZ, Hafner H. 2006. A population based elaboration of the role of age of onset on the course of schizophrenia. *Schizophr Res*, 88 (1-3):96-101.
- Raininko R, Mattsson P. 2010. Metabolite concentrations in supraventricular white matter from teenage to early old age: A short echo time 1H magnetic resonance spectroscopy (MRS) study. *Acta Radiol*, 51 (3):309-315.
- Riecher-Rossler A, Pflueger MO, Aston J, Borgwardt SJ, Brewer WJ, Gschwandtner U, Stieglitz RD. 2009. Efficacy of using cognitive status in predicting psychosis: a 7-year follow-up. *Biol Psychiatry*, 66 (11):1023-1030.
- Robins E, Guze SB. 1970. Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: its application to schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 126 (7):983-987.
- Rosebush PI, Mazurek MF. 2010. Catatonia and its treatment. *Schizophr Bull*, 36 (2):239-242.
- Ross AJ, Sachdev PS. 2004. Magnetic resonance spectroscopy in cognitive research. *Brain Res Brain Res Rev*, 44 (2-3):83-102.
- Rzanny R, Klemm S, Reichenbach JR, Pfeleiderer SO, Schmidt B, Volz HP, Blanz B, Kaiser WA. 2003. 31P-MR spectroscopy in children and adolescents with a familial risk of schizophrenia. *Eur Radiol*, 13 (4):763-770.
- Saha S, Chant D, McGrath J. 2007. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry*, 64 (10):1123-1131.
- Saha S, Chant D, McGrath J. 2008. Meta-analyses of the incidence and prevalence of schizophrenia: conceptual and methodological issues. *Int J Methods Psychiatr Res*, 17 (1):55-61.
- Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. 2005. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med*, 2 (5):e141.
- Schild HH. 1990. MRI made easy.

- Schuff N, Amend DL, Knowlton R, Norman D, Fein G, Weiner MW. 1999. Age-related metabolite changes and volume loss in the hippocampus by magnetic resonance spectroscopy and imaging. *Neurobiol Aging*, 20 (3):279-285.
- Schwartz TL, Sachdeva S, Stahl SM. 2012. Glutamate neurocircuitry: theoretical underpinnings in schizophrenia. *Front Pharmacol*, 3:195.
- Schwerk A, Alves FD, Pouwels PJ, van Amelsvoort T. 2014. Metabolic alterations associated with schizophrenia: a critical evaluation of proton magnetic resonance spectroscopy studies. *J Neurochem*, 128 (1):1-87.
- Seamans JK, Yang CR. 2004. The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Prog Neurobiol*, 74 (1):1-58.
- Seeman P, Lee T. 1975. Antipsychotic drugs: direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. *Science*, 188 (4194):1217-1219.
- Selemon LD, Rajkowska G, Goldman-Rakic PS. 1998. Elevated neuronal density in prefrontal area 46 in brains from schizophrenic patients: application of a three-dimensional, stereologic counting method. *J Comp Neurol*, 392 (3):402-412.
- Semple DM, McIntosh AM, Lawrie SM. 2005. Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *J Psychopharmacol*, 19 (2):187-194.
- Sham PC, O'Callaghan E, Takei N, Murray GK, Hare EH, Murray RM. 1992. Schizophrenia following pre-natal exposure to influenza epidemics between 1939 and 1960. *Br J Psychiatry*, 160:461-466.
- Shimon H, Sobolev Y, Davidson M, Haroutunian V, Belmaker RH, Agam G. 1998. Inositol levels are decreased in postmortem brain of schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*, 44 (6):428-432.
- Simon AE, Borgwardt S, Riecher-Rossler A, Velthorst E, de Haan L, Fusar-Poli P. 2013. Moving beyond transition outcomes: meta-analysis of remission rates in individuals at high clinical risk for psychosis. *Psychiatry Res*, 209 (3):266-272.
- Skosnik PD, Yao JK. 2003. From membrane phospholipid defects to altered neurotransmission: is arachidonic acid a nexus in the pathophysiology of schizophrenia? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 69 (6):367-384.
- Smesny S, Kinder D, Willhardt I, Rosburg T, Lasch J, Berger G, Sauer H. 2005. Increased calcium-independent phospholipase A2 activity in first but not in multipisode chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 57 (4):399-405.
- Smesny S, Rosburg T, Nenadic I, Fenk KP, Kunstmann S, Rzanny R, Volz HP, Sauer H. 2007. Metabolic mapping using 2D 31P-MR spectroscopy reveals frontal and thalamic metabolic abnormalities in schizophrenia. *Neuroimage*, 35 (2):729-737.
- Smesny S, Gussew A, Biesel NJ, Schack S, Walther M, Rzanny R, Milleit B, Gaser C, Sobanski T, Schultz CC, Amminger P, Hipler UC, Sauer H, Reichenbach JR. 2015. Glutamatergic dysfunction linked to energy and membrane lipid metabolism in frontal and anterior cingulate cortices of never treated first-episode schizophrenia patients. *Schizophr Res*, 168 (1-2):322-329.
- Smesny S, Kunstmann C, Kunstmann S, Willhardt I, Lasch J, Yotter RA, Proffitt TM, Kerr M, Marculev C, Milleit B, Milleit C, Nenadic I, Amminger P, McGorry PD, Sauer H, Berger GE. 2011. Phospholipase A(2) activity in first episode schizophrenia: associations with symptom severity and outcome at week 12. *World J Biol Psychiatry*, 12 (8):598-607.
- Smieskova R, Marmy J, Schmidt A, Bendfeldt K, Riecher-Rossler A, Walter M, Lang UE, Borgwardt S. 2013. Do subjects at clinical high risk for psychosis differ from those with a genetic high risk?--A systematic review of structural and functional brain abnormalities. *Curr Med Chem*, 20 (3):467-481.
- Smieskova R, Fusar-Poli P, Allen P, Bendfeldt K, Stieglitz RD, Drewe J, Radue EW, McGuire PK, Riecher-Rossler A, Borgwardt SJ. 2010. Neuroimaging predictors of transition to psychosis--a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 34 (8):1207-1222.
- Staal WG, Hulshoff Pol HE, Schnack H, van der Schot AC, Kahn RS. 1998. Partial volume decrease of the thalamus in relatives of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 155 (12):1784-1786.
- Stafford MR, Jackson H, Mayo-Wilson E, Morrison AP, Kendall T. 2013. Early interventions to prevent psychosis: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 346:f185.

- Stamm R, Buhler KE. 2001. [Concepts of vulnerability of psychiatric diseases]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 69 (7):300-309.
- Stan AD, Ghose S, Zhao C, Hulsey K, Mihalakos P, Yanagi M, Morris SU, Bartko JJ, Choi C, Tamminga CA. 2015. Magnetic resonance spectroscopy and tissue protein concentrations together suggest lower glutamate signaling in dentate gyrus in schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 20 (4):433-439.
- Stanley JA. 2002. In vivo magnetic resonance spectroscopy and its application to neuropsychiatric disorders. *Can J Psychiatry*, 47 (4):315-326.
- Stanley JA, Williamson PC, Drost DJ, Rylett RJ, Carr TJ, Malla A, Thompson RT. 1996. An in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study of schizophrenia patients. *Schizophr Bull*, 22 (4):597-609.
- Steen RG, Hamer RM, Lieberman JA. 2005. Measurement of brain metabolites by ¹H magnetic resonance spectroscopy in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*, 30 (11):1949-1962.
- Stone JM, Day F, Tsagaraki H, Valli I, McLean MA, Lythgoe DJ, O'Gorman RL, Barker GJ, McGuire PK, Oasis. 2009. Glutamate dysfunction in people with prodromal symptoms of psychosis: relationship to gray matter volume. *Biol Psychiatry*, 66 (6):533-539.
- Strassnig MT, Harvey PD. 2014. Treatment resistance and other complicating factors in the management of schizophrenia. *CNS Spectr*, 19 Suppl 1: 16-23
- Sumiyoshi T, Anil AE, Jin D, Jayathilake K, Lee M, Meltzer HY. 2004. Plasma glycine and serine levels in schizophrenia compared to normal controls and major depression: relation to negative symptoms. *Int J Neuropsychopharmacol*, 7 (1):1-8.
- Susser ES, Lin SP. 1992. Schizophrenia after prenatal exposure to the Dutch Hunger Winter of 1944-1945. *Arch Gen Psychiatry*, 49 (12):983-988.
- Talukder I, Kazi R, Wollmuth LP. 2011. GluN1-specific redox effects on the kinetic mechanism of NMDA receptor activation. *Biophys J*, 101 (10):2389-2398.
- Tamnes CK, Agartz I. 2016. White Matter Microstructure in Early-Onset Schizophrenia: A Systematic Review of Diffusion Tensor Imaging Studies. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 55 (4):269-279.
- Tandon N, Shah J, Keshavan MS, Tandon R. 2012. Attenuated psychosis and the schizophrenia prodrome: current status of risk identification and psychosis prevention. *Neuropsychiatry (London)*, 2 (4):345-353.
- Tandon N, Bolo NR, Sanghavi K, Mathew IT, Francis AN, Stanley JA, Keshavan MS. 2013. Brain metabolite alterations in young adults at familial high risk for schizophrenia using proton magnetic resonance spectroscopy. *Schizophr Res*, 148 (1-3):59-66.
- Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. 2008. Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res*, 102 (1-3):1-18.
- Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. 2009. Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res*, 110 (1-3):1-23.
- Tateyama M, Kudo I, Hashimoto M, Abe Y, Kainuma A, Yoshimura K, Asai M, Bartels M, Kasper S. 1999. Is paranoid schizophrenia the most common subtype? Comparison of subtype diagnoses by Japanese and European psychiatrists, using the summaries of the same patients. *Psychopathology*, 32 (2):98-106.
- Tavares H, Yacubian J, Talib LL, Barbosa NR, Gattaz WF. 2003. Increased phospholipase A2 activity in schizophrenia with absent response to niacin. *Schizophr Res*, 61 (1):1-6.
- Thompson E, Millman ZB, Okuzawa N, Mittal V, DeVlyder J, Skadberg T, Buchanan RW, Reeves GM, Schiffman J. 2015. Evidence-based early interventions for individuals at clinical high risk for psychosis: a review of treatment components. *J Nerv Ment Dis*, 203 (5):342-351.
- Treen D, Batlle S, Molla L, Forcadell E, Chamorro J, Bulbena A, Perez V. 2016. Are there glutamate abnormalities in subjects at high risk mental state for psychosis? A review of the evidence. *Schizophr Res*, 171 (1-3):166-175.
- Urban NN, Gonzalez-Burgos G, Henze DA, Lewis DA, Barrionuevo G. 2002. Selective reduction by dopamine of excitatory synaptic inputs to pyramidal neurons in primate prefrontal cortex. *J Physiol*, 539 (Pt 3):707-712.

- Valli I, Stone J, Mechelli A, Bhattacharyya S, Raffin M, Allen P, Fusar-Poli P, Lythgoe D, O'Gorman R, Seal M, McGuire P. 2011. Altered medial temporal activation related to local glutamate levels in subjects with prodromal signs of psychosis. *Biol Psychiatry*, 69 (1):97-99.
- van Erp TG, Hibar DP, Rasmussen JM, Glahn DC, Pearlson GD, Andreassen OA, Agartz I, Westlye LT, Haukvik UK, Dale AM, Melle I, Hartberg CB, Gruber O, Kraemer B, Zilles D, Donohoe G, Kelly S, McDonald C, Morris DW, Cannon DM, Corvin A, Machielsen MW, Koenders L, de Haan L, Veltman DJ, Satterthwaite TD, Wolf DH, Gur RC, Gur RE, Potkin SG, Mathalon DH, Mueller BA, Preda A, Macciardi F, Ehrlich S, Walton E, Hass J, Calhoun VD, Bockholt HJ, Sponheim SR, Shoemaker JM, van Haren NE, Pol HE, Ophoff RA, Kahn RS, Roiz-Santianez R, Crespo-Facorro B, Wang L, Alpert KI, Jonsson EG, Dimitrova R, Bois C, Whalley HC, McIntosh AM, Lawrie SM, Hashimoto R, Thompson PM, Turner JA. 2016. Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. *Mol Psychiatry*, 21 (4):585.
- Verdoux H, Geddes JR, Takei N, Lawrie SM, Bovet P, Eagles JM, Heun R, McCreadie RG, McNeil TF, O'Callaghan E, Stober G, Willinger MU, Wright P, Murray RM. 1997. Obstetric complications and age at onset in schizophrenia: an international collaborative meta-analysis of individual patient data. *Am J Psychiatry*, 154 (9):1220-1227.
- Vogt BA, Berger GR, Derbyshire SW. 2003. Structural and functional dichotomy of human midcingulate cortex. *Eur J Neurosci*, 18 (11):3134-3144.
- Volz HP, Rossger G, Riehemann S, Hubner G, Maurer I, Wenda B, Rzanny R, Kaiser WA, Sauer H. 1999. Increase of phosphodiesterases during neuroleptic treatment of schizophrenics: a longitudinal 31P-magnetic resonance spectroscopic study. *Biol Psychiatry*, 45 (9):1221-1225.
- Webb JR, Addington J, Perkins DO, Bearden CE, Cadenhead KS, Cannon TD, Cornblatt BA, Heinssen RK, Seidman LJ, Tarbox SI, Tsuang MT, Walker EF, McGlashan TH, Woods SW. 2015. Specificity of Incident Diagnostic Outcomes in Patients at Clinical High Risk for Psychosis. *Schizophr Bull*, 41 (5):1066-1075.
- Weber-Fahr W, Ende G, Braus DF, Bachert P, Soher BJ, Henn FA, Buchel C. 2002. A fully automated method for tissue segmentation and CSF-correction of proton MRSI metabolites corroborates abnormal hippocampal NAA in schizophrenia. *Neuroimage*, 16 (1):49-60.
- Wobrock T, Scherk H, Falkai P. 2005. [Magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia. Possibilities and limitations]. *Radiologe*, 45 (2):124-130, 132-126.
- Wood SJ, Berger G, Velakoulis D, Phillips LJ, McGorry PD, Yung AR, Desmond P, Pantelis C. 2003. Proton magnetic resonance spectroscopy in first episode psychosis and ultra high-risk individuals. *Schizophr Bull*, 29 (4):831-843.
- Wood SJ, Yucel M, Velakoulis D, Phillips LJ, Yung AR, Brewer W, McGorry PD, Pantelis C. 2005. Hippocampal and anterior cingulate morphology in subjects at ultra-high-risk for psychosis: the role of family history of psychotic illness. *Schizophr Res*, 75 (2-3):295-301.
- Wood SJ, Kennedy D, Phillips LJ, Seal ML, Yucel M, Nelson B, Yung AR, Jackson G, McGorry PD, Velakoulis D, Pantelis C. 2010. Hippocampal pathology in individuals at ultra-high risk for psychosis: a multi-modal magnetic resonance study. *Neuroimage*, 52 (1):62-68.
- Wyatt RJ. 1991. Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 17 (2):325-351.
- Yoo SY, Yeon S, Choi CH, Kang DH, Lee JM, Shin NY, Jung WH, Choi JS, Jang DP, Kwon JS. 2009. Proton magnetic resonance spectroscopy in subjects with high genetic risk of schizophrenia: investigation of anterior cingulate, dorsolateral prefrontal cortex and thalamus. *Schizophr Res*, 111 (1-3):86-93.
- Yung AR, McGorry PD. 1996a. The initial prodrome in psychosis: descriptive and qualitative aspects. *Aust N Z J Psychiatry*, 30 (5):587-599.
- Yung AR, McGorry PD. 1996b. The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophr Bull*, 22 (2):353-370.
- Yung AR, McGorry PD, McFarlane CA, Jackson HJ, Patton GC, Rakkar A. 1996. Monitoring and care of young people at incipient risk of psychosis. *Schizophr Bull*, 22 (2):283-303.
- Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey SM, McFarlane CA, Hallgren M, McGorry PD. 2003. Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ("prodromal") group. *Schizophr Res*, 60 (1):21-32.

- Yung AR, Phillips LJ, McGorry PD, McFarlane CA, Francey S, Harrigan S, Patton GC, Jackson HJ. 1998. Prediction of psychosis. A step towards indicated prevention of schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl*, 172 (33):14-20.
- Zhang Y, Llinas RR, Lisman JE. 2009. Inhibition of NMDARs in the Nucleus Reticularis of the Thalamus Produces Delta Frequency Bursting. *Front Neural Circuits*, 3:20.
- Zhang Y, Yoshida T, Katz DB, Lisman JE. 2012. NMDAR antagonist action in thalamus imposes delta oscillations on the hippocampus. *J Neurophysiol*, 107 (11):3181-3189.
- Zhao YJ, Lin L, Teng M, Khoo AL, Soh LB, Furukawa TA, Baldessarini RJ, Lim BP, Sim K. 2016. Long-term antipsychotic treatment in schizophrenia: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BJPsych Open*, 2 (1):59-66.
- Zubin J, Spring, B. 1977. Vulnerability: A new view of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 86(2) (April 1977):103-126.